

Ana Raquel Lima da Cruz

A importância das macroalgas castanhas para o desenvolvimento de nutracêuticos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018



Ana Raquel Lima da Cruz

A importância das macroalgas castanhas para o desenvolvimento de nutracêuticos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2018

Ana Raquel Lima da Cruz

A importância das macroalgas castanhas para o desenvolvimento de nutracêuticos

---

(Ana Raquel Lima da Cruz)

Trabalho Complementar apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção  
do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientação: Prof. Doutora Rita Catarino

## **A importância das macroalgas castanhas para o desenvolvimento de nutracêuticos**

Ana Raquel Cruz<sup>1</sup>; Rita Catarino<sup>2</sup>

1. Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa

2. Orientadora do Trabalho Complementar. Docente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa

### Autor para correspondência:

Ana Raquel Cruz

Universidade Fernando Pessoa,

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa (Ciências da Nutrição)

Rua Carlos da Maia, 296 – 4200-150 Porto

Telf.+351 225074630; Email: 31416@ufp.edu.pt

Título resumido: Macroalgas castanhas; nutracêuticos

Contagem de palavras: 6791

Número de figuras: 4

Conflito de interesses: Nada a declarar



## **Índice**

<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Macroalgas castanhas</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Composição química</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Nutracêuticos</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Atividade biológica das macroalgas castanhas</b> .....	<b>12</b>
<b>5. Conclusão</b> .....	<b>16</b>
<b>6. Bibliografia</b> .....	<b>18</b>

## **Índice de Ilustrações**

<b>Figura 1-</b> Monómeros constituintes dos polissacarídeos presentes nas macroalgas castanhas.....	<b>4</b>
<b>Figura 2-</b> Carotenóides e clorofila presentes nas macroalgas castanhas.....	<b>6</b>
<b>Figura 3-</b> Subclasses dos florotaninos.....	<b>7</b>
<b>Figura 4</b> – Definição de Nutracêutico (adaptada de Gulati O.P. 2006) .....	<b>8</b>

## **Índice de tabelas**

<b>Tabela 1-</b> Componentes identificados nas macroalgas castanhas com propriedades benéficas.....	<b>16</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

## **Resumo**

A crescente preocupação da população em geral com a saúde e bem-estar incentiva a indústria a apostar em produtos que se revelam benéficos na prevenção e/ou tratamento de doenças.

A natureza tem sido desde sempre a maior fonte de moléculas com atividades biológicas interessantes. Nos últimos anos tem vindo a crescer o interesse pelo estudo dos compostos obtidos de organismos marinhos, nomeadamente as macroalgas.

As macroalgas são um grupo muito heterogéneo que pode ser subdividido em três grupos distintos de acordo com a pigmentação que apresentam. As macroalgas castanhas por possuírem compostos exclusivos são estudadas intensivamente. Com um elevado valor nutritivo, mas de um baixo teor calórico, as macroalgas castanhas apresentam na sua constituição, entre outros compostos, metabolitos secundários biologicamente ativos nomeadamente polifenóis, que além de conferirem proteção às macroalgas ainda apresentam, entre outras, propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que podem ser incorporados em nutracêuticos.

Com o desenvolvimento deste trabalho, pretende-se analisar as propriedades biológicas de diversos compostos extraídos das macroalgas castanhas e os seus possíveis benefícios na incorporação dos mesmos em nutracêuticos.

Palavras-chave: Macroalgas castanhas, Propriedades biológicas, Nutracêuticos.

## **Abstract**

The greater concern of the general population with health and well-being encourages an industry in products that show benefits in the prevention and / or treatment of diseases.

Nature has always been the largest source of molecules with interesting biological activities. In recent years there has been growing interest in the study of compounds of marine organisms, such as macroalgae.

Macroalgae are a very heterogeneous group that can be subdivided into three distinct groups according to a pigmentation it presents. As brown macroalgae because they have a way of getting free are intensively studied. With a high nutritional value, but with low caloric content, such as brown macroalgae, among others, metabolites that are biologically active are polyphenols, which also confer the guarantee to macroalgae still present, among others, antioxidant and anti-oxidant properties that can be incorporated into nutraceuticals.

In order to carry out the work, we intend to analyze the biological characteristics of the compounds extracted from the macroalgae and to allow the incorporation of the same in nutraceuticals.

**Keywords:** Brown macroalgae, Biological properties, Nutraceuticals.

## 1. Introdução

O planeta Terra intitulado muitas vezes de “planeta azul” apresenta mais de 70% da sua superfície coberta por oceanos, nos quais habitam mais de 300 mil espécies de organismos marinhos como algas, cnidários, fungos, etc (1,2).

Alguns destes organismos vivem em habitats complexos e em condições ambientais mais hostis derivadas da elevada salinidade, pH, diferenças de temperatura e pressão a que são expostos ao longo do tempo, entre outros (2,3). De forma a sobreviver nestas condições adversas, os organismos marinhos desenvolveram a capacidade de produzir uma grande diversidade de metabolitos secundários (maioritariamente bioativos) (4) que têm vindo a ser explorados nas últimas décadas de modo a obter produtos que podem ser empregues em distintas áreas como a agricultura, a cosmética, a indústria farmacêutica e alimentar (1,3,5).

Um bom exemplo disso são as algas. A sua origem remota há mais de dois mil milhões de anos e até hoje estão descritas cerca de 30,000 espécies diferentes (1, 6, 7). As algas constituem um grupo de organismos fotossintéticos muito heterogéneo (8) podendo ser subdivididas de acordo com as suas dimensões em micro e macroalgas. As microalgas são microrganismos unicelulares com uma estrutura procariótica ou eucariótica que apresentam dimensões compreendidas entre alguns e as poucas centenas de micrómetros (9), enquanto que, as macroalgas são organismos macroscópicos multicelulares com uma estrutura eucariótica que podem apresentar diferentes formas, tamanhos, composições e cores (10).

Classificadas de acordo com a pigmentação que estas possuem nas suas células, as macroalgas são subdivididas em três grupos: algas castanhas (*Phaeophyceae*), vermelhas (*Rhodophyceae*) e verdes (*Chlorophyceae*) (11).

Conhecidas por serem um alimento bastante nutritivo e de baixo valor energético (12), as macroalgas são, de uma forma geral, ricas em hidratos de carbono, proteínas e lípidos do tipo ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (7). Com teores de vitaminas e minerais apreciáveis (13), as macroalgas apresentam ainda metabolitos secundários biologicamente ativos (6), nomeadamente polifenóis, alguns dos quais exclusivos destas espécies (14, 1, 7).

Para além das funções de defesa que desempenham nas macroalgas, muitos destes metabolitos secundários têm vindo a revelar propriedades antioxidantes, antivirais, anti-inflamatórias, antibacterianas, anticoagulantes, anti-tumorais, entre outras (1, 5, 7, 15, 16, 17) que despertam o interesse da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de fármacos, cosméticos e nutracêuticos (6, 7, 18, 19, 20).

A palavra nutracêutico, de acordo com Stephen DeFelice, resulta da junção das palavras “*nutrient*” e “*pharmaceutical*” e, define-se como “qualquer substância que pode ser considerada um alimento ou parte dele e fornece benefícios médicos ou de saúde incluindo a prevenção e tratamento de doenças” (21, 22, 23). De salientar que a definição de nutracêutico não tem sido consensual (22).

Ora com a crescente preocupação da população em geral com a saúde e bem-estar, aumenta cada vez mais a procura de produtos de origem natural com propriedades preventivas e/ou curativas de diversas doenças (2, 6). Esta tendência leva a indústria a apostar em produtos obtidos a partir de organismos marinhos (2), nomeadamente das macroalgas castanhas (19).

## **Objetivos**

Esta revisão sistemática da literatura pretende avaliar a importância das macroalgas castanhas no desenvolvimento de nutracêuticos. Pretende-se estudar as propriedades farmacológicas de diferentes metabolitos secundários extraídos de diferentes espécies de macroalgas castanhas e avaliar o seu interesse na incorporação de nutracêuticos.

## **Metodologia**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica tradicional com o recurso a motores de pesquisa como o Google Académico e a base de dados como a B-On, PubMed, ScienceDirect. A pesquisa iniciou-se em abril de 2018 e finalizou-se em agosto do mesmo ano onde foram aplicados filtros limitando a pesquisa a artigos científicos escritos apenas em inglês e português nos últimos 10 anos ou de anos anteriores desde que o conteúdo fosse relevante para a realização desta revisão.

As palavras-chave utilizadas foram “Macroseaweeds”, “Brown macroseaweeds”, “Nutraceuticals”; “Brown macroseaweeds AND nutraceuticals”, “Marine algae AND nutraceuticals” e “Nutraceuticals AND Fucoxanthin”. Foram ainda consultados livros científicos alusivos ao tema.

## **2. Macroalgas castanhas**

### **2.1 Composição química**

A composição química e o valor nutricional das várias espécies de macroalgas castanhas edíveis têm vindo a ser amplamente estudados, com particular destaque para as espécies *Laminaria japonica*, *Hizikia fusiformis* e *Undaria pinnatifida* (as quais são bastante apreciadas, e vulgarmente consumidas no Japão, China e Coreia) (24). Para além destas, o género *Sargassum* tem despertado bastante atenção por parte da comunidade científica, sendo particularmente importante em Portugal, onde existe uma prevalência bastante grande destas espécies. (25)

Os referidos estudos permitiram verificar que a composição química das macroalgas varia consoante a espécie, dependendo igualmente do estado de maturação das mesmas e das condições edafoclimáticas (12, 19, 24). Ainda assim, existem alguns dados que devem ser destacados.

De uma forma geral, as macroalgas castanhas apresentam um teor proteico baixo (5-15% de peso seco) em comparação com as macroalgas vermelhas e verdes (10-30% de peso seco) (12, 24, 11). No entanto, apesar do seu teor proteico relativamente baixo apresentam na sua constituição, em quantidades elevadas, aminoácidos como o ácido glutâmico e ácido aspártico (26, 27). A quantidade de ácido glutâmico (aa que influencia de forma positiva o sabor do alimento) é superior nas algas castanhas (153 mg/g proteína), quando comparado com as algas vermelhas (117 mg/g proteína) e com as algas verdes (119 mg/g proteína). (26)

Conhecidas por conter uma elevada quantidade de polissacarídeos em comparação com as restantes macroalgas, as macroalgas castanhas apresentam cerca de 76% do seu peso seco constituído por polissacarídeos (7).

Os polissacarídeos são polímeros formados por unidades básicas denominadas monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas (5) frequentemente utilizados pela indústria alimentar como espessantes, gelificantes e estabilizantes de suspensões e emulsões (25, 28). Por exemplo o ácido alginico (E400) é um polissacarídeo formado por 2 monómeros de base ( $\beta$ -D-manuronilo e  $\alpha$ -L-guluronilo), ligados entre si por ligações glicosídicas entre os carbonos 1 e 4. Na indústria alimentar é muitas vezes usado na forma dos respetivos sais (sódico – E401, potássico – E402, de amónio – E403, de cálcio – E404) ou na forma de éster (alginato de propilenoglicol – E405). O ácido alginico é um componente importante na parede celular das macroalgas castanhas constituindo cerca de 40% - 47% de peso seco de biomassa destas macroalgas (5).

Para além dos alginatos, as macroalgas castanhas são ainda fonte de outros polissacarídeos tais como as laminarinas e os fucoidanos.

As laminarinas são unidades monoméricas de glicose com ligações  $\beta$  (1-3) que formam trímeros com ligações  $\beta$  (1-6) (17) de baixo peso molecular que pode auxiliar em funções intestinais (11) atuando como prebióticos (18, 19).

No caso dos fucoidanos, estes são polissacarídeos sulfatados constituídos maioritariamente por L-fucose e sulfato. Podem também apresentar glicose, galactose, manose entre outros monossacarídeos na sua constituição em quantidades inferiores (11).

Atualmente os polissacarídeos sulfatados presentes nas macroalgas castanhas são bastante estudados devido aos seus efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios, antioxidante, entre outros (5, 6, 7, 18, 19, 17) que mais tarde vão ser discutidos nesta revisão.

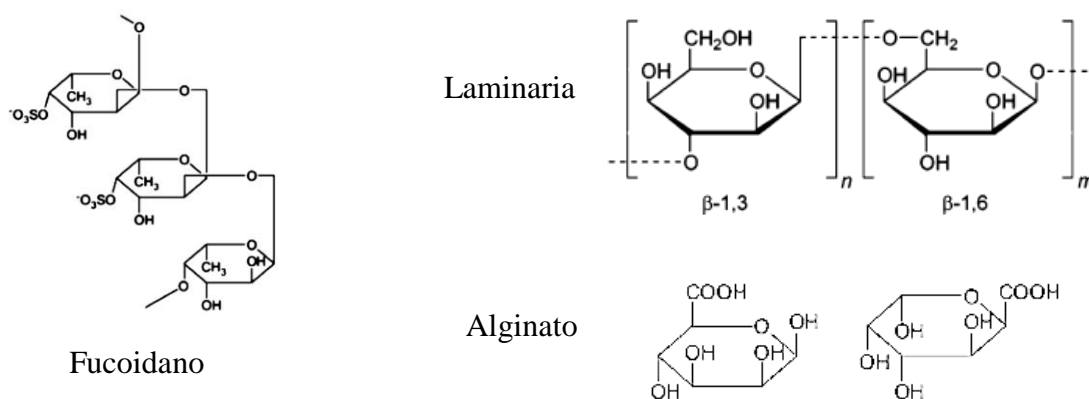


Figura 1- Monómeros constituintes dos polissacarídeos presentes nas macroalgas castanhas

Quanto ao teor lipídico, as macroalgas castanhas apresentam quantidades relativamente baixas em comparação a outras fontes alimentares de origem vegetal, mas a sua constituição é essencialmente ácidos gordos, esteróis e terpenos (27).

Dentro dos ácidos gordos, as macroalgas castanhas apresentam teores de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) apreciáveis. No caso dos ómega-3 constata-se a presença dos ácidos eicosapentaenóico, esteridónico e  $\alpha$ -linolénico, enquanto que o ácido araquidónico é o principal ómega-6 presente. Apesar de apresentarem uma fração lipídica mais baixa que outros organismos marinhos como os peixes, estas são vistas como uma fonte de lípidos interessantes devido à sua elevada biodisponibilidade (29).

Em relação aos esteróis, o mais predominante nas macroalgas castanhas é o fucoesterol (11). Fitoesteróis, ou seja, esteróis de origem vegetal, como o ergosterol, estigmasterol (11), desmosterol, campesterol e  $\beta$ -sitosterol também foram detetados, ainda que em menor proporções, nas macroalgas castanhas com propriedades benéficas para a saúde do consumidor de acordo com alguns estudos. (11, 15)

No que se refere aos terpenos, estes são metabolitos secundários litofílicos que podem ser subdivididos em diferentes grupos como hemi-, mono-, sesqui-, di-, sester-, tri- e tetraterpenos (11). Estes são biossintetizados como resposta ao stress ambiental por parte de seres vivos como plantas, algas e bactérias fotossintéticas (5).

Dentro dos terpenos podemos encontrar os diterpenos. Os diterpenos, mais precisamente o ditiodial, ditiol C e ditiol H, foram encontrados em macroalgas castanhas do género *Dictyota* em elevadas quantidades e com atividade anti tumoral e antiviral. (18, 19). Outros diterpenos obtidos a partir de frações de *Sargassum* e *Bifurcaria* mostraram atividade antioxidante e antiviral (11).

Outro bom exemplo de terpenos, mais precisamente tetraterpenos, presentes em elevadas quantidades nas macroalgas castanhas são os carotenóides. Os carotenóides, são pigmentos naturais sintetizados pelas plantas, algas e outros organismos fotossintéticos muito abundantes na natureza com capacidades biológicas (3).

Diferentes carotenóides foram identificados em macroalgas, tais como a luteína, a clorofila a, a zeaxantina, o licopeno, os  $\alpha$  e  $\beta$ -carotenos, a violaxantina e a fucoxantina sendo que os três últimos descritos são os que se encontram presentes em maior quantidade nas macroalgas castanhas (11).

Dentro dos carotenóides encontrados nas macroalgas castanhas, a fucoxantina é aquela que se encontra em maiores quantidades e a que é mais exaustivamente estudada visto que apresenta atividades anti-inflamatória, anti obesidade, antioxidante, anti tumor, entre outras. (3, 11, 17, 27)

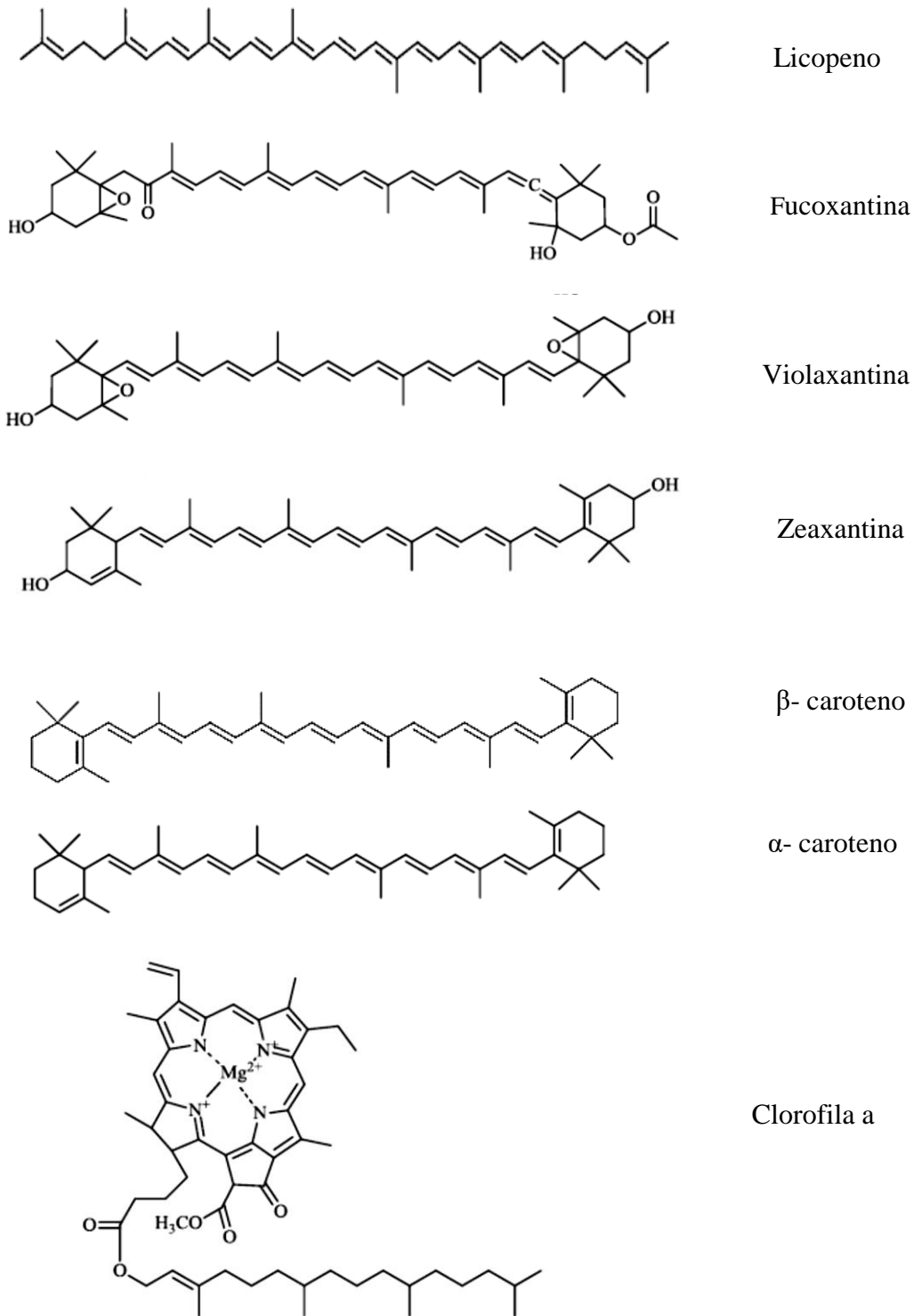


Figura 2- Carotenóides e clorofila presentes nas macroalgas castanhas

Os compostos fenólicos são metabolitos secundários derivados da via chiquimato que desempenham, não só um papel fundamental na parede celular (auxiliando na resposta ao stress ambiental e assim prevenindo qualquer dano ecológico) (11), como também são responsáveis, em parte, pelas qualidades nutricionais dos alimentos em causa (11). Dentro dos compostos fenólicos podemos encontrar ácidos e aldeídos fenólicos, taninos e flavonóides (11).

No que se refere aos flavonóides, o maior grupo de compostos fenólicos, foram identificados alguns flavonóides como a catequina, a epigalocatequina, epigalocatequina galato, a catequina galato e a epicatequina presentes em macroalgas castanhas das espécies *Himanthalia elongata*, *Laminaria ochroleuca* e *Undaria pinnatifida* (18, 29).

Para além dos flavonóides presentes nas macroalgas castanhas, é possível também identificar florotaninos que por sua vez, são aqueles que se encontram-se em maiores quantidades até hoje descritas, constituindo cerca de 14% de peso seco. (7)

Os florotaninos são um grupo específico de taninos que só se encontram nas macroalgas castanhas (11). Compostos por derivados de floroglucinol, estes podem ser subdivididos em 4 classes distintas de acordo com as ligações existentes entre as unidades de floroglucinol: fucofloretóis, fucóis, floretóis e fualóis, ecóis e carmalóis (Figura 3) (3, 11, 7).

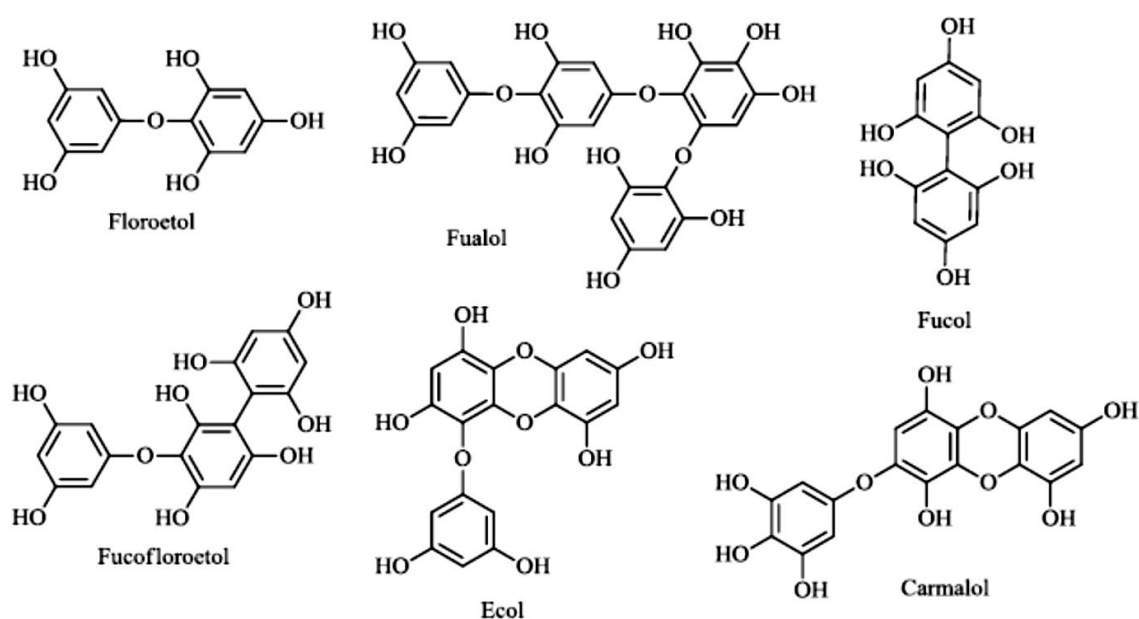


Figura 3- Sub-classes dos florotaninos

Atualmente os florotaninos são extensivamente estudados uma vez que apresentam atividades biológicas que podem ser aproveitadas no tratamento/controlo de algumas doenças, tais como a diabetes, hipertensão arterial e alguns carcinomas. (3, 11, 7)

Por fim, no que se refere a vitaminas e minerais, os valores podem variar bastante de espécie para espécie, mas de uma forma geral os valores são elevados quando comparados a plantas terrestres. Em relação aos minerais, foram identificados minerais como Na, K, Mg, Fe, I, Zn, Mn, Ca em macroalgas castanhas. (10, 30) Espécies como *Himanthalia elongata* apresentam elevadas quantidades de fósforo, ferro (59 mg/g), vitamina C que por sua vez auxilia na absorção do oligoelemento (Fe) e ainda potássio enquanto que a *Undaria pinnatifida* exhibe elevados níveis de cálcio e de iodo. (28)

### 3. Nutracêuticos

Dr. Stephen De Felice, fundador da Fundação para a Inovação em Medicina, introduziu pela primeira vez em 1989 o conceito de nutracêutico (figura 4). Assim a palavra nutracêutico surge da união de outras duas palavras: “*Nutrient*” e “*Pharmaceutical*” e define-se como sendo qualquer substância que pode ser considerada um alimento, ou parte de um alimento que fornece benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças (21).

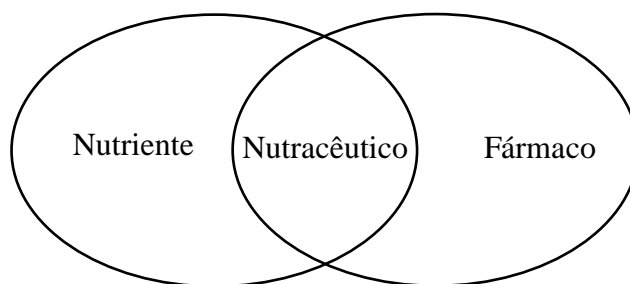


Figura 4 – Definição de Nutracêutico (adaptada Om. P. Gulati 2006)

De acordo com De Felice, produtos como nutrientes isolados, alimentos geneticamente modificados, suplementos dietéticos, produtos à base de plantas e produtos processados como cereais, sopas e bebidas podem ser considerados nutracêuticos e daí serem agrupados numa única categoria (21, 23, 31).

Apesar de se utilizar recorrentemente o termo “nutracêutico”, na verdade, não existe uma definição oficial que gere consenso universal embora, tenham sido muitas as definições que surgiram para o termo ao longo do tempo (22).

Em 1998, a Farmacopeia do Canadá definiu um nutracêutico como um produto isolado ou purificado que geralmente é vendido sob a forma de produtos farmacêuticos não associados com os alimentos e que deve ter benefícios fisiológicos comprovados ou fornecer proteção contra doenças crônicas (32).

Por sua vez, Zeisel redefiniu os nutracêuticos como “produtos farmacêuticos (comprimidos, pós, cápsulas, etc.) que contêm formas concentradas de presumíveis agentes bioativos fitoquímicos ou zooquímicos derivados de um alimento e em doses que excedam aquelas que podem ser obtidas por alimentos normais e com o propósito de reforçar a saúde.” (33).

Enquanto que, em 2005, Wrick definia um nutracêutico como sendo “qualquer substância considerada um alimento ou parte de um alimento que tem um efeito médico ou benéfico na saúde, incluindo a prevenção e tratamento de doenças.” Dentro da categoria nutracêuticos estavam incluídos nutrientes isolados, suplementos alimentares, alimentos geneticamente modificados, suplementos botânicos, e alimentos processados.” (34).

Mais tarde, a *American Nutrition Association* (ANA) a *European Food Safety Authority* (EFSA) e a *European Nutraceutical Association* (ENA) também tentaram redefinir o conceito de modo a gerar o consenso na comunidade científica, mas sem sucesso.

Mais recentemente, em 2010, Palthur *et al* após a análise de várias definições de nutracêuticos concluiu que um nutracêutico é um “alimento, ou parte de um alimento para administração oral com benefícios de saúde e segurança demonstrados para além das funções básicas nutricionais da suplementação alimentar, apresentando-se em matrizes não alimentares ou em formas alimentares não convencionais sendo que a concentração do composto ativo presente nessa matriz têm de exceder aquela que pode ser obtida nos alimentos normais para atingir tais propriedades.” (35).

Os nutracêuticos podem ser classificados de diferentes formas. No entanto a classificação atualmente mais aceita baseia-se na composição química e princípios ativos que apresentam (22, 36).

O facto de não existir uma definição de nutracêutico unanimemente aceite, conduz que a por vezes este termo seja usado em situações em que seria mais correta a designação de “suplemento alimentar” e “alimento funcional”. (22)

O conceito de alimento funcional surgiu em 1980, pela primeira vez no Japão através do Ministério da Saúde e Bem-Estar onde foi criada uma nova categoria de alimentos denominada FOSHU (*Foods for Specified Health Use*). (6) O intuito da criação desta nova categoria era agrupar num único grupo todos os alimentos que apresentavam um efeito benéfico quando consumidos pela população promovendo saúde ou reduzindo o risco de doença (6, 37).

Na Europa, o conceito de alimento funcional surgiu no final da década de 90 (6) através do documento “*Scientific Concepts of Functional Foods in Europe*” da *European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe*, (38) que considera a definição proposta por Diplock a mais completa e a que reúne mais consenso. Um alimento pode ser considerado “funcional” se for demonstrado que o mesmo pode afetar benéficamente uma ou mais funções-alvo do corpo, para além de possuir os adequados efeitos nutricionais, de maneira que seja relevante para o estado de saúde e bem-estar, como para a redução do risco de doença. Os alimentos funcionais devem ser alimentos convencionais, que demonstrem os seus efeitos nas quantidades usualmente consumidas na dieta normal. Não se tratam de comprimidos, ou cápsulas, mas sim alimentos que normalmente são incluídos nos padrões alimentares quotidianos (38).

Atualmente, os alimentos enriquecidos com ingredientes que possam aumentar o efeito benéfico na saúde de quem os consome com regularidade, para além do valor nutricional original, também são considerados alimentos funcionais. Alimentos como o leite enriquecido com ómega-3, os lacticínios fermentados como o iogurte e o vinho tinto são alguns exemplos de alimentos funcionais. (6)

No caso dos suplementos alimentares, a definição surge através da *Food and Drug Administration* (FDA), que define suplemento alimentar como um produto tomado oralmente que contém um componente alimentar com o objetivo de complementar uma dieta. Podem ser extratos ou concentrados de vitaminas, minerais, aminoácidos (...) e podem assumir várias formas, tais como comprimidos, cápsulas ou pós (39).

De forma resumida, um alimento quando apresenta base científica que comprova o seu efeito benéfico, quando ingerido com regularidade, torna-se um alimento funcional. Por

sua vez, um alimento funcional, quando se apresenta numa matriz não alimentar, é denominado nutracêutico ou suplemento alimentar. Quando a sua ingestão, sob a forma de matriz não alimentar, apenas tem como intuito complementar a dieta, é considerado um suplemento alimentar enquanto que, quando a sua toma, tem como intuito prevenir ou auxiliar no tratamento de uma doença, denomina-se nutracêutico (40, 41).

A barreira que separa cada um dos termos é bastante permeável podendo mesmo ser sobreponível muito em parte devido à legislação e regulamentação pela qual se regem os diferentes países (41).

No caso da União Europeia (UE), e particularmente em Portugal, o termo nutracêutico é comumente denominado de suplemento alimentar visto que a ESFA, entidade que regula e emite pareceres científicos sobre este tipo de produtos na UE, considera que não existe uma diferença significativa entre os nutracêuticos e os suplementos alimentares (42, 36).

Ao contrário do que acontece com os medicamentos convencionais, que apresentam uma forte e extensa regulamentação, os nutracêuticos carecem de legislação e, de acordo com o país onde são comercializados, estes podem ser vendidos como medicamentos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares (43).

Atualmente já existem alguns nutracêuticos constituídos por componentes extraídos das macroalgas castanhas comercializados (7). Uma empresa japonesa patenteou uma formulação que auxilia na prevenção de úlceras gástricas causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*. O nutracêutico entre outros compostos apresentava oligossacarídeos extraídos de espécies como a *Cladosiphon okamursnus*, *Chordaricles nemacytus*, *Hydrilla sp.* Outra empresa, a Riken Vitamin company, desenvolveu um gel que continha péptidos extraídos da *Undaria pinnatifida* que auxilia na hipertensão arterial. (7)

No que toca a valores de mercado, no seu artigo publicado em 1995, De Felice previa que em 2000 se ia dar uma revolução onde emergia o uso de nutracêuticos e o seu mercado nos EUA alcançaria valores como US \$ 250 bilhões (21). No entanto, mais de duas décadas depois, o mercado dos nutracêuticos encontra-se um pouco aquém do esperado muito em parte devido ao ceticismo generalizado e à falta de consenso da sua definição, legislação e regulamentação em diferentes países. (22)

Dados de 2010 revelam que o mercado dos nutracêuticos, onde são inseridos também os alimentos funcionais e os suplementos alimentares, a nível mundial atingiu valores que

rondam os US \$ 140.1 bilhões sendo que o seu consumo se encontra mais concentrado em locais do mundo geograficamente distintos como o Japão, os EUA, e na Europa com particular destaque para países a Alemanha, França e Itália (44). Países como a Índia, a China e o Brasil encontram-se em grande expansão neste mercado sendo considerados países emergentes (44).

A nível europeu, verificou-se, em 2010, que o mercado dos nutracêuticos atingiu os US \$ 35 bilhões enquanto que o mercado nos EUA atingiu valores como US \$ 50.4 bilhões (44).

Em 2018, a *BccResearch*, uma empresa que efetua estudos de mercado, constatou que o mercado dos nutracêuticos a nível mundial atingiu valores que rondavam os US \$ 230,90 bilhões com um crescimento médio de 7,8% anual prevendo assim, que em 2023, o mercado dos nutracêuticos atinga os US \$ 336,1 bilhões (45).

#### **4. Atividade biológica das macroalgas castanhas**

De modo a obter formulas que auxiliam em doenças que de alguma forma estão associadas com a alimentação, as macroalgas castanhas têm sido exploradas devido aos seus componentes bioativos com propriedades benéficas comprovadas, de modo a serem empregues em nutracêuticos. (2)

Propriedades biológicas como por exemplo antioxidante, antidiabética e anti-inflamatória foram atribuídas aos florotaninos presentes nas macroalgas castanhas.

Em 2009, Shibata *et al*, isolou diversos florotaninos provenientes de várias macroalgas castanhas como *E. bicyclis*, *E. cava* e *E. kurome* de modo a verificar as propriedades antioxidantes atribuídas ao florotaninos. Após análise em TLC e RP-3D-HLPC pode concluir que ecol, diecol, 6,6'-biecol, florofucofuroecol e 8,8'-biecol apresentavam capacidade de inibir a peroxidação de fosfolípidos e que, à exceção do ecol, tinham grande capacidade de eliminar radicais aniônicos em comparação com o ácido ascórbico e o  $\alpha$ -tocoferol (46). Tanto Heo *et al* (47), Li *et al* (48) como Kim *et al* (49) obtiveram resultados semelhantes sendo que o último ainda comprovou que o florofucofuroecol apresentava também atividade anti-inflamatória (49).

No mesmo ano, Kong *et al*, com base na premissa que derivados de florogucionol presentes na *E. cava* apresentavam atividade anti proliferativa, isolou dois derivados de

modo a comprovar o seu potencial de ação no cancro de mama. Após a finalização do estudo pode verificar que o dioxinodesidroecol era um potente inibidor da proliferação do MCF-7 e do MDA-MB231. Adicionalmente foi concluído que o mesmo derivado era indutor de apoptose (50).

Já em 2014, num estudo *in vitro*, Kong isolou três florotaninos provenientes da *E. cava* de modo a verificar se os mesmos apresentavam atividade anti-adipogénica. No fim do estudo verificou que tanto o diecol como o ecol tinham capacidade de inibir a acumulação de gordura ao interferir com a síntese dos ácidos gordos e nas vias de PPAR $\gamma$  (51).

No que se refere à atividade antidiabética, Lee *et al* demonstrou que o diecol apresentava uma forte capacidade de inibir enzimas como a  $\alpha$ -glucosidase e  $\alpha$ -amilase (52) enquanto que Heo *et al* concluiu que o difloreto-hidroxicarmalol apresentava a mesma propriedade atuando assim como um potente antidiabético (53).

Além das atividades descritas acima, Jaswir *et al* (2014) e Joe *et al* (2006) também concluíram que florotaninos apresentavam atividades antibacteriana e anti envelhecimento (54, 55).

No que se refere aos polissacarídeos, os estudos indicam que vários destes compostos apresentam capacidade de atuação na indução da apoptose em células carcinogénicas auxiliando assim em diferentes tipos de cancro como o cancro do colon (56).

Em 2008, Yang *et al*, isolou polímeros de fucodianos extraídos da *U. pinnatifida* de modo a determinar o seu potencial anti tumoral tendo em conta o seu peso molecular e as diferentes condições a que foram expostas. Após finalizar o estudo verificou que o peso molecular dos fucodianos era um fator revelante visto que quanto menor era o seu peso, mais atividade anti tumoral apresentavam (56). Tal como os fucodianos, também a laminaria apresenta atividade anti tumoral como foi demonstrada por Park *et al*, em 2013, ao confirmar que a laminaria inibia a proliferação de células carcinogénicas ao regular recetores como o ErbB e IGF-1 (57).

No que se refere à atividade antibacteriana associada aos polissacarídeos, recentemente Liu *et al*, demonstrou que vários fatores como a integridade da membrana celular das bactérias alvo, o peso molecular e a quantidade de grupos sulfatos presentes nos fucodianos eram fatores que poderiam otimizar ou diminuir a atividade antibacteriana dos mesmos (58).

No caso dos carotenóides, vários estudos indicam que a fucoxantina, carotenoide exclusivo das algas castanhas, atua como um agente antioxidante, anti-inflamatório e anti tumoral.

Por sua vez, o efeito antioxidante associado à fucoxantina foi demonstrado por Kelman *et al* em 2012 onde, após análise de 30 espécies diferentes de algas verificou que a macroalga castanha *T. ornata* era a que apresentava maior atividade antioxidante sendo a fucoxantina presente na mesma o principal componente responsável por essa mesma atividade (60). Sachindra *et al*, após estudar a eventual capacidade antioxidante da fucoxantina demonstrou que a mesma apresentava atividade igual ou superior ao  $\alpha$ -tocoferol sendo que o grupo acético presente na fucoxantina era o maior responsável pela sua atividade antioxidante (61).

Para além da atividade antioxidante associada à fucoxantina, esta parece apresentar atividade anti proliferativa uma vez que esta, através da modulação das vias que reparam o NFkB e o DNA, melhorou o efeito quimioterapêutico da cisplatina em células do hepatoma humano (62).

A Tabela 1 coloca em evidência os principais compostos extraídos das macroalgas castanhas com potencial para serem incorporados em nutracêuticos.

Tabela 1-Componentes identificados nas macroalgas castanhas com propriedades benéficas

Grupo de composto	Substância	Atividade Biológica	Macroalga castanha	Referência
Florotaninos	Diecol e Ecol	Anti adipogenica	<i>Ecklonia cava</i>	51
		Anti envelhecimento	<i>Ecklonia stolonifera</i>	55
		Anti oxidante	<i>Ecklonia cava; Ecklonia bicyclis; Ecklonia stolonifera; Ecklonia kurome</i>	46, 48, 49
		Anti diabética	<i>Ecklonia cava</i>	52, 63
	Dioxinodesidroecol	Anti tumoral	<i>Ecklonia cava</i>	50
		Antioxidante	<i>Ecklonia stolonifera</i>	49
	Difloreto-hidroxicarmalol	Antioxidante	<i>Ishige okamuræ</i>	47
		Anti diabética	<i>Ishige okamuræ</i>	53
	Florofucofuroecol	Antioxidante	<i>Ecklonia cava; Ecklonia bicyclis; Ecklonia kurome; Ecklonia stolonifera</i>	46, 48, 49
		Anti inflamatória	<i>Ecklonia stolonifera</i>	49
	6,6'- Biecol	Antioxidante	<i>Ecklonia cava; Ecklonia bicyclis; Ecklonia kurome</i>	46, 48
	8,8'- Biecol	Antioxidante	<i>Ecklonia cava; Ecklonia bicyclis; Ecklonia kurome</i>	46, 48
	—————	Anti bacteriana	<i>Sargassum plagyophillum</i>	54
Polissacarídeos	Fucodianos	Anti tumoral	<i>Undaria pinnatifida</i>	56
		Anti bacteriana	<i>Laminaria japonica</i>	58
	Galactofuranos	Antirretroviral	<i>Adenocystis utricularis</i>	64
	Laminaria	Anti tumoral	<i>Laminaria digitata</i>	57
		Anti apoptótica	<i>Laminaria japonica</i>	65
Carotenóides	Fucoxantina	Anti proliferativa	<i>Undaria pinnatifida</i>	62
		Anti oxidante	<i>Sargassum elegans; Undaria pinnatifida; Turbinaria ornata</i>	60, 61
		Anti inflamatória	<i>Myagropsis myagroides</i>	59

Com base nestes e noutros estudos já publicados, foram desenvolvidos nutracêuticos com componentes extraídos das macroalgas castanhas que atualmente são comercializados em países como o Japão e a Coreia do Sul (7).

## 5. Conclusão

Nesta revisão bibliográfica foram identificados e descritos vários elementos, nomeadamente metabolitos secundários com atividade biológica, exclusivos das macroalgas castanhas.

Componentes como polissacarídeos, florotaninos e carotenóides destacaram-se dos restantes com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias entre outras, revelando um grande potencial para o desenvolvimento de nutracêuticos.

Dos estudos realizados até ao momento que apresentam resultados favoráveis e pertinentes acerca dos compostos com atividade biológica presentes nas macroalgas castanhas, podemos constatar que poucos são aqueles que são realizados em modelos *in vivo*. A grande maioria dos estudos são realizados *in vitro* ou em modelos *in vivo* de animais como o porco ou o rato.

Apesar de serem resultados muito positivos que, de uma forma ou de outra, incentivam a uma constante investigação nesta área, não podemos extrapolar os resultados obtidos para o ser humano, basear a sua recomendação em estudos *in vitro* sem saber quais as repercussões ao longo prazo da sua toma.

No futuro, o ideal seria continuar a investigação de modo a verificar qual a forma mais eficiente de extrair o componente a fim de a otimizar o seu rendimento, se existe algum tipo de toxicidade associada, se efetivamente os benefícios alegados correspondem apenas ao componente em estudo ou à interação com os restantes elementos presentes nas macroalgas e se existe algum tipo de adversidade quando utilizada em conjunto com medicação convencional de modo a continuar a desenvolver e a comercializar novos nutracêuticos com componentes extraídos das macroalgas castanhas.

## 6. Bibliografia

1. Santos SAO, Vilela C, Freire CSR, Abreu MH, Rocha SM, Silvestre AJD. Chlorophyta and Rhodophyta macroalgae: A source of health promoting phytochemicals. *Food Chem.* 2015; 183:122–128.
2. Ruocco N, Costantini S, Guariniello S, Costantini M. Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. *Molecules.* 2016; 21(5):1–16.
3. Pádua D, Rocha E, Gargiulo D, Ramos AA. Bioactive compounds from brown seaweeds: Phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. *Phytochem Lett. Phytochemical Society of Europe;* 2015; 14:91–98.
4. Horta A, Pinteus S, Alves C, Fino N, Silva J, Fernandez S, Rodrigues A and Pedrosa R. Antioxidant and Antimicrobial Potential of the *Bifurcaria bifurcata* Epiphytic Bacteria. *Mar Drugs.* 2014; 12:1676–1689.
5. Pal A, Kamthania MC, Kumar A. Bioactive Compounds and Properties of Seaweeds—A Review. *OALib.* 2014; 01(04):1–17.
6. Plaza M, Iba E. In the search of new functional food ingredients from algae. *Trends Food Science & Technology.* 2008; 19(1):31–39.
7. Charoensiddhi S, Conlon MA, Franco CMM, Zhang W. The development of seaweed-derived bioactive compounds for use as prebiotics and nutraceuticals using enzyme technologies. *Trends Food Science & Technology.* 2017; 70:20–33.
8. Qin Y. Production of Seaweed-Derived Food Hydrocolloids. *Bioactive Seaweeds for Food Applications.* 1 ed. London: Elsevier, 2018.
9. Suganya T, Varman M, Masjuki HH, Renganathan S. Macroalgae and microalgae as a potential source for commercial applications along with biofuels production: A biorefinery approach. *Renew Sustain Energy Rev.* 2016; 55:909–941.
10. Makkar HPS, Tran G, Heuzé V, Ankers P. Seaweeds for livestock diets: A review & Anim Feed. 2016; 212:1–17.
11. Balboa EM, Conde E, Moure A, Falqué E, Domínguez H. In vitro antioxidant properties of crude extracts and compounds from brown algae. *Food Chem.* 2013; 138(2–3):1764–1785.

12. Rodrigues D, Freitas AC, Pereira L, Rocha-Santos TAP, Vasconcelos MW, Roriz M, et al. Chemical composition of red, brown and green macroalgae from Buarcos bay in Central West Coast of Portugal. *Food Chem.* 2015; 183:197–207.
13. Domínguez H. Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals. *Trends Food Science & Technology.* 2013; 256.
14. Jiménez-Escrig A, Jiménez-Jiménez I, Pulido R, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of fresh and processed edible seaweeds. *Journal Science Food Agr.* 2001 Apr; 81(5): 530-534.
15. Lopes G, Sousa C, Andrade PB, Ferreres F. Sterol profiles in 18 macroalgae of the portuguese coast. *J Phycol.* 2011; 47:1210–1218.
16. Suleria HAR, Gobe G, Masci P, Osborne SA. Marine bioactive compounds and health promoting perspectives; innovation pathways for drug discovery. *Trends Food Science & Technology.* 2016; 50:44–55.
17. Sanjeeva KKA, Lee J, Kim W, Jeon Y. The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents : An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydr Polym.* 2017; 177:451–459.
18. Gupta S, Abu-Ghannam N. Recent developments in the application of seaweeds or seaweed extracts as a means for enhancing the safety and quality attributes of foods. *Innov Food Science Emerg Technology.* 2011; 12(4):600–609.
19. Gupta S, Abu-Ghannam N. Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds. *Trends Food Science Technolgy.* 2011; 22(6):315–326.
20. Roohinejad S, Koubaa M, Barba FJ, Saljoughian S, Amid M, Greiner R. Application of seaweeds to develop new food products with enhanced shelf-life, quality and health-related beneficial properties. *Food Res Int.* 2017; 99:1066–1083.
21. DeFelice S. The nutraceutical revolution : its impact on food industry R & D. *Trends Food Science & Technology.* 1995; 6(2):59–61.
22. Pinto da Costa J. Trends in Food Science & Technology A current look at nutraceuticals e Key concepts and future prospects. *Trends Food Science Technology* 2017; 62:68–78.
23. Pandey M, Saraf SA. Nutraceuticals : new era of medicine and health. *Asian Journal of Clinical Nutrition.* 2010; 3(1):11–15.

24. Kumar S, Sahoo D, Levine I. Assessment of nutritional value in a brown seaweed *Sargassum wightii* and their seasonal variations. *Algal Res.* 2015; 9:117–125.
25. Pereira L. *As Algas Marinhas e Respetivas Utilidades.* Universidade de Coimbra; 2008.
26. Černá M. Seaweed proteins and amino acids as nutraceuticals. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2011; 64:297-312.
27. Rioux LE, Beaulieu L, Turgeon SL. Seaweeds: A traditional ingredients for new gastronomic sensation. *Food Hydrocoll.* 2017; 68:255–265.
28. Carvalho LG, Pereira L. Review of marine algae as source of bioactive metabolites: a Marine Biotechnology Approach. *Marine Algae.* 2016 (April):196–227.
29. Quirós AR De. Determination of phenolic compounds in macroalgae for human consumption. *Food Chem.* 2010; 121(2):634–638.
30. Gupta S, Abu-Ghannam N. Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds. *Trends Food Science Technology.* 2011; 22(6):315–326.
31. Andlauer, W. and Fürst P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. *Food Res Int.* 2002; 35(2–3):171–176.
32. Health Canada. Policy Paper - Nutraceuticals / functional foods and health claims on foods. Therapeutic Products Programme and the Food Directorate from the Health Protection Branch. 1998. p. 1–29.
33. Zeisel, SH. Regulation of “Nutraceuticals” Science. 1999; 285(5435): 1853-1855.
34. Wrick, K. L. The Impact of Regulations on the Business of Nutraceuticals in the United States: Yesterday, Today, and Tomorrow. *Regulation of Functional Foods and Nutraceuticals, A Global Perspective,* Blackwell Publishing, Iowa 2005: 3-36.
35. Palthur MP, Palthur SS, Chitta SK. Nutraceuticals: A conceptual definition. *Int J Pharm Science.* 2010; 2(3):19–27.
36. Espin, J. C., Garcı T, Toma F A. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Science Direct.* 2007; 68:2986–3008.
37. EUFIC, Functional foods. [Web page] Bruxelas; junho de 2006 [atualizado em 2018; citado em setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.eufic.org/en/food-production/article/functional-foods>
38. Dipplock, A.; Agget, P.; Ashwell, M.; Bornet, F.; Fern, E.; Robertfroid M. Scientific Concepts of Functional Foods in Europe - Consensus

- DocumentScientific Concepts of Functional Foods in Europe - Consensus Document. *Br J Nutr.* 1999;81(1):1–27
39. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 Washington, D. C. 2007 [Last Updated: March 2018; Cited: August 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCA/Act/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>
  40. Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. *AAPS Pharm Science.* 2003; 5(3):27–28.
  41. Chellappan, D. K, Prabu, S. L., Timmakondu S. Nutraceuticals: A Review. *Elixir Pharmacy.* 2012; 646:8372–8377.
  42. González-Sarrías A, Larrosa M, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Nutraceuticals for older people: Facts, fictions and gaps in knowledge. *Maturitas.* 2013; 75(4):313–334.
  43. Gulati OP, Berry Ottaway P. Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products. *Toxicology.* 2006; 221(1):75–87.
  44. Wadhwa M, Charles A, Pandit V. *Global Nutraceutical Industry: Investing in Healthy Living.* 2010;
  45. BCCResearch, *Nutraceuticals: Global Markets to 2023.* North Carolina: 2018. Available from: <https://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/nutraceuticals-global-markets-to-2023-report-fod013g.html>.
  46. Shibata T, Ishimaru K, Kawaguchi S, Yoshikawa H, Hama Y. Antioxidant activities of phlorotannins isolated from Japanese Laminariaceae. *J Appl Phycol.* 2008; 20(5):705–711.
  47. Heo SJ, Ko SC, Kang SM, Cha SH, Lee SH, Kang DH, et al. Inhibitory effect of diphenylmethanediol on melanogenesis and its protective effect against UV-B radiation-induced cell damage. *Food Chem Toxicology.* 2010; 48(5):1355–1361.
  48. Li Y, Qian ZJ, Ryu BM, Lee SH, Kim MM, Kim SK. Chemical components and its antioxidant properties in vitro: An edible marine brown alga, *Ecklonia cava*. *Bioorganic Medical Chemistry.* 2009; 17(5):1963–1973.

49. Kim A-R, Shin T-S, Lee M-S, Park J-Y, Park K-E, Yoon N-Y, et al. Isolation and Identification of Phlorotannins from *Ecklonia stolonifera* with Antioxidant and Anti-inflammatory Properties. *J Agric Food Chemical*. 2009; 57(9):3483–3489.
50. Kong CS, Kim JA, Yoon NY, Kim SK. Induction of apoptosis by phloroglucinol derivative from *Ecklonia Cava* in MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicology*. 2009; 47(7):1653–1658.
51. Kong C-S, Kim H, Seo Y. Phlorotannin-induced anti-adipogenic activity in vitro. *J Food Biochem*. 2014; 39:1–10.
52. Lee SH, Yong-Li, Karadeniz F, Kim MM, Kim SK.  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activities of phloroglucinol derivatives from edible marine brown alga, *Ecklonia cava*. *J Sci Food Agric*. 2009; 89(9):1552–1558.
53. Heo SJ, Hwang JY, Choi JI, Han JS, Kim HJ, Jeon YJ. Diphlorethohydroxycarmalol isolated from *Ishige okamurae*, a brown algae, a potent  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitor, alleviates postprandial hyperglycemia in diabetic mice. *Eur J Pharmacol*. 2009; 615(1–3):252–256.
54. Jaswir I, Tope AT, Raus RA, Ademola H, Ramli N. Food Hydrocolloids Study on anti-bacterial potentials of some Malaysian brown seaweeds. *Food Hydrocoll*. 2014; 42:275–279.
55. Joe M-J, Kim S-N, Choi H-Y, Shin W-S, Park G-M, Kang D-W, et al. The inhibitory effects of eckol and dieckol from *Ecklonia stolonifera* on the expression of matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(8):1735–1739.
56. Joe M-J, Kim S-N, Choi H-Y, Shin W-S, Park G-M, Kang D-W, et al. The inhibitory effects of eckol and dieckol from *Ecklonia stolonifera* on the expression of matrix metalloproteinase-1 in human dermal fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29(8):1735–1739.
57. Park HK, Kim IH, Kim J, Nam TJ. Induction of apoptosis and the regulation of ErbB signaling by laminarin in HT-29 human colon cancer cells. *Int J Mol Med*. 2013; 32(2):291–295.
58. Liu M, Liu Y, Cao MJ, Liu GM, Chen Q, Sun L, et al. Antibacterial activity and mechanisms of depolymerized fucoidans isolated from *Laminaria japonica*. *Carbohydr Polym*. 2017; 172:294–305.
59. Heo SJ, Yoon WJ, Kim KN, Ahn GN, Kang SM, Kang DH, et al. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in

- lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem Toxicology*. 2010; 48(8–9):2045–2051.
60. Kelman D, Posner EK, McDermid KJ, Tabandera NK, Wright PR, Wright AD. Antioxidant activity of Hawaiian marine algae. *Mar Drugs*. 2012; 10(2):403–416.
61. Sachindra NM, Sato E, Maeda H, Hosokawa M, Niwano Y, Kohno M, et al. Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid Fucuxanthin and its metabolites. *J Agric Food Chem*. 2007; 55:8516–8522.
62. Liu CL, Lim YP, Hu ML. Fucoxanthin enhances cisplatin-induced cytotoxicity via NF $\kappa$ B-mediated pathway and downregulates DNA repair gene expression in human hepatoma HepG2 cells. *Mar Drugs*. 2013; 11(1):50–66.
63. Lee SH, Park MH, Heo SJ, Kang SM, Ko SC, Han JS, et al. Dieckol isolated from *Ecklonia cava* inhibits  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase in vitro and alleviates postprandial hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food Chem Toxicology*. 2010; 48(10):2633–2637.
64. Trincherro J, Nora M. A. Ponce OLC, Flores ML, Pampuro S, Carlos A. Stortz HS and GT. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza radix* and its bioactive compounds. *Wiley Interisci*. 2009; 23:707–712.
65. Kim KH, Kim YW, Kim HB, Lee BJ, Lee DS. Anti-apoptotic activity of laminarin polysaccharides and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Laminaria japonica*. *Biotechnol Lett*. 2006; 28(6):439–446.