

Ardoko erresberatrolaren erabilerak eta efektuak obesitatean

Itziar Eseberri, Idoia Larretxi, Itziar Txurruka, Jonatan Miranda, Arrate Lasa*

Farmazia eta Elikagaien Zientziak Saila. Farmazia Fakultatea, Arabako Campusa. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

*itziar.eseberri@ehu.es

Jasoa: 2013-06-03

Onartua: 2013-07-03

Laburpena: Erresberatrola zenbait landarek ekoizten duten polifenola da, batez ere mahatsean eta eratorritako ardoan aurkitzen dena. Hainbat efektu onuragarri esleitu zaizkio: zahartze prozesuaren atzerapena, minbiziaren prebentzioa, gaixotasun kardio-baskularren babesa, insulina-funtzioaren hobekuntza eta obesitatearen prebentzio eta tratamendua besteak beste.

Azken funtzio horren inguruan hainbat ikerketa-lan egin dira mekanismo molekularrak zehazteko helburuarekin. Erresberatrolak, Sirt1 desazetilasaren adierazpena areagotuz, metabolismo energetikoa erregulatzen du bi mekanismo nagusiren bidez: gantz azidoen β -oxidazioa areagotuz eta termogenesiaren ondoriozko gastu energetikoa igoz.

Hala ere, molekula honen bioerabilgarritasun baxua kontuan hartu behar da. Hau da, organo eta ehunetara iristen den kantitatea oso txikia da, erresberatrol gehiena enterozitoetan eta giblean metabolizatzen baita. Hori dela eta, metabolitoek izan dezaketen aktibitate biologikoa ikertzearen beharra ikusi da azken urteotan.

Bestalde, ez dirudi albo-ondorio larririk sortzen duenik, hala diote behintzat egun merkatuan dauden erresberatrol-dun produktuen ekoizleek. Hala ere, oraindik ez dago hori ziurtatzeko nahikoa ebidentzia zientifikorik. Beraz, erresberatrolaren dosi eraginkorra zehazteko eta segurtasuna bermatzeko ikerketa asko egin behar dira.

Hitz gakoak: Erresberatrola, obesitatea, Sirt1 desazetilasa, metabolismo energetikoa.

Abstract: Resveratrol is a polyphenol synthesized in various plants and mainly found in grapes and wine. A remarkable range of biological functions have been ascribed to this molecule, such as, antiaging effect, cancer prevention, cardiovascular protection, improvement of insulin function and obesity prevention and treatment.

In relation to obesity, a large number of studies have been performed to determine its mechanisms of action. Resveratrol modulates energy metabolism, via up-regulation of Sirt1 deacetylase, mainly through two mechanisms: increasing fatty acid β -oxidation and thermogenesis, and as consequence energy expenditure.

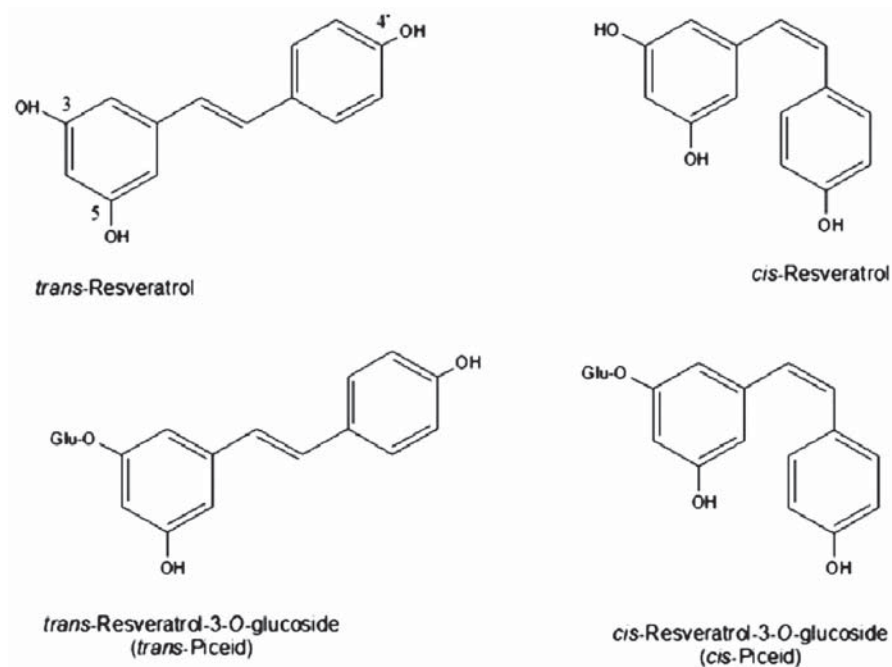
However, it should be taken into account the low bioavailability of this molecule. Only a small proportion of it reaches organs and tissues, because most of the resveratrol is metabolized in enterocytes and liver. For this reason, in recent years many research works have focussed on determining the biological activity of metabolites.

Resveratrol producers have not described remarkable side effects for this molecule. However, there is not enough scientific data to verify this. More studies are needed to determine both the effective dose and security of resveratrol.

Keywords: Resveratrol, obesity, Sirt1 deacetylase, energy metabolism.

1. SARRERA: DEFINIZIOA ETA ITURRIAK

Erresberatrola edo 3,5,4'-trihidroxiestilbenoa fitoalexina polifenoliko bat da, zenbait landarek estres abiotiko edo biotikoaren aurka sintetizatzen duten konposatua. *Cis*- edo *trans*- forma esteroisomerikoetan aurki daitekeen konposatu lipofilikoa da eta bi formak glukosido eran ager daitezke, hau da, glukosa molekula bati lotuta. Erresberatrol-3-O-beta-glukosidoa naturan agertzen den ugarienetakoa da eta «pizeido» deritzo (1. irudia).



1. irudia. Erresberatrolaren *trans*- eta *cis*- isomeroen eta haien forma glukosilatuen egitura kimikoak.

Erresberatrola naturako landare askok ekoizten dute, beraz, horien fruitu eta eratorritako elikagaietan aurkitzen da. Dietako erresberatrol-dun elikagai nagusiak mahatsa eta eratorritako edariak (ardo eta muztioa), baia itxurako fruituak (ahabia, besteak beste) eta kakahueteak dira [1] (1. eta 2. taulak).

1. taula. Mahatsetik eratorritako edarien erresberatrol kantitatea [2, 3].

Edaria	Erresberatrola osotara (mg/L)	Erresberatrola osotara (150 mL = edalontzi bat)
Ardo zuria	0.05-1.80	0.01-0.27
Ardo gorria	0.43-3.52	0.06-0.53
Ardo beltza	1.92-12.59	0.29-1.89
Muztio gorria	1.14-8.69	0.17-1.30

2. taula. Elikagaien erresberatrol kantitatea [4-6].

Elikagaia	Anoa	Erresberatrola osotara (mg)
Kakahuetea (gordina)	146 g	0.01-0.26
Kakahuetea (egosita)	180 g	0.32-1.28
Kakahuete-gurina	258 g	0.04-0.13
Mahats gorria	160 g	0.24-1.25

Naturan aurki daitekeen molekula dela aspaldi jakin arren, garrantzia ematen hasi zitzaion mahatsondoan (*Vitis vinifera*) eta ardoan erresberatrolaren presentzia egiaztatu zenean, 1976. eta 1992. urteetan, hurrenez hurren [7, 8]. Aurkikuntza horrek, erresberatrola Frantziar Paradoxa azal zezakeen arrazoi-tako bat bezala definitu zuen. Paradoxa datu epidemiologikoetan oinarrituta dago: neurrizko ardo kantitatea edateko ohitura zuen frantziar populazioak gaitz kardiobaskularrek eragindako hilkortasun-tasa baxuagoa zuela ikusi zen, gantz-kantitate altuko dieta jarraitzen bazuen ere [9].

Ondorioz, eta erresberatrolaren iturri dietetikoak urriak direla kontuan izanik, ikerketa-lan gehienak ardoan aurki daitekeen erresberatrol kantitatea aztertzeaz arduratu dira. Mahatsaren azalak *trans*-erresberatrola du nabarmenki eta mahatsondoan *cis*-erresberatrolaren presentzia egiaztatu ez

den arren, ardoan biak aurki ditzakegu, kantitate aldakorretan [10]. Ardoak duen erresberatrol kantitatea aldagai desberdinen arabera da; alde batetik, mahatsondoan eragiten duten hainbat faktorek mahatsaren azaleko erresberatrol kantitatea aldatuko dute, eta bestetik, hartzidura prozesuan ardo mahatsaren azalarekin kontaktuan dagoen denborak bukaerako kantitatea mugatuko du. Horrela, ardo beltzean dagoen erresberatrol kontzentrazioa ardo gorri eta zurietan dagoena baino altuagoa izango da.

Hala eta guztiz ere, dietaren bidez hartzen den erresberatrol kantitatea txikia da. 2008. urtean ikerketa talde batek espainiar populazioak eguneroan hartutako erresberatrol eta pizeido kantitatea neurtu zuen [11]. EPIC deritzon nazioarteko ikerketa-lan honetan (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort) 40.685 espainiarren ohitura dietetikoak aztertuz pertsona bakoitzak batez beste 933 μg erresberatrol/egun hartzen dituela zenbatetsi zen. Era berean, hartutako erresberatrol eta pizeido kantitate gehiena ardo-ingestaren bidez gertatzen dela ikusi zuten eta partaideen % 32ak ez duela inolako erresberatrol ingestarik burutzen.

2. ERRESBERATROLAREN EFEKTU ONURAGARRIAK

Frantziar Paradoxa abiapuntutzat hartuta ikertzaileen erresberatrolarekiko interesa piztu zen eta ikerlan ezberdinak egiten hasi ziren. Gaur egun ikerketa zientifikoan oinarritutako bibliografian erresberatrolaren efektu onuragarriak aurki daitezke, hala nola, zahartze prozesuan, hanturan, minbizian, gaitz kardiobaskularretan, intsulinarekiko erresistentzian eta gantz masaren galeran dituen efektu onuragarriak.

Erresberatrolak, NAD-ren menpeko sirtuina desazetilasa 1-en (Sirt1) aktibitatea handitzen duen molekula izanik, legamien [12], ornogabeen [13] eta ornodunen zahartze prozesua atzeratzen duela proposatu da [14].

Minbiziaren prebentzioari dagokionez, erresberatrolak ahalmen anti-neoplasiko handia duela behatu da, ziklo zelularrean eta apoptosian eragiten duen erregulazioaren, angiotentsinaren inhibizioaren, efektu antioxidatzailearen eta Sirt1-en aktibazioaren ondorioz [15, 16].

Lehen esan bezala, Frantziar Paradoxaren ondorioz polifenol honek gaitxotasun kardiobaskularrekiko ahalmen babeslea duela ondorioztatu zen [8], harrez gero lan ugari indartu dute teoria hori. Erresberatrolak efektu hau mekanismo ezberdinen bitartez lortzen du: LDL lipoproteinaren oxidazioa saihestuz [9], hodi-endotelioan oxido nitriko ekoizpena murriztuz [17, 18] eta plaketen pilaketa inhibituz [18].

Bestalde, badira intsulina-funtzioaren hobekuntza erakutsi duten ikerketak, bai *in vivo* zein *in vitro* egindakoak. Horiek erresberatrola dela eta

zeluletan glukosaren barneratzea eta intsulinarekiko sentikortasuna areagotzen direla diote [19].

Azkenik, erresberatrolak gantz-ehunean dituen efektuei esker badirudi obesitatearen prebentzio eta tratamendurako erabilgarria izan daitekeela; izan ere, egindako ikerketak bat datoz triglizeridoen pilaketaren jaitsiera eta gantz-ehunaren murrizketa deskribatzerako orduan [20-22].

3. ERRESBERATROLAREN ERABILERA OBESITATEAN

Aipatu den bezala, erresberatrolaren efektu onuragarrien artean obesitatearen prebentzio edota tratamendurako baliagarria izatea daukagu. Obesitatea gantz-ehunaren tamainaren neurritz kanpoko handitzea ezaugarritzat daukan patologia izanik, endekapenezko albo-gaixotasunekin erlazionatu da, hala nola, diabetearekin edo aterosklerosiarekin.

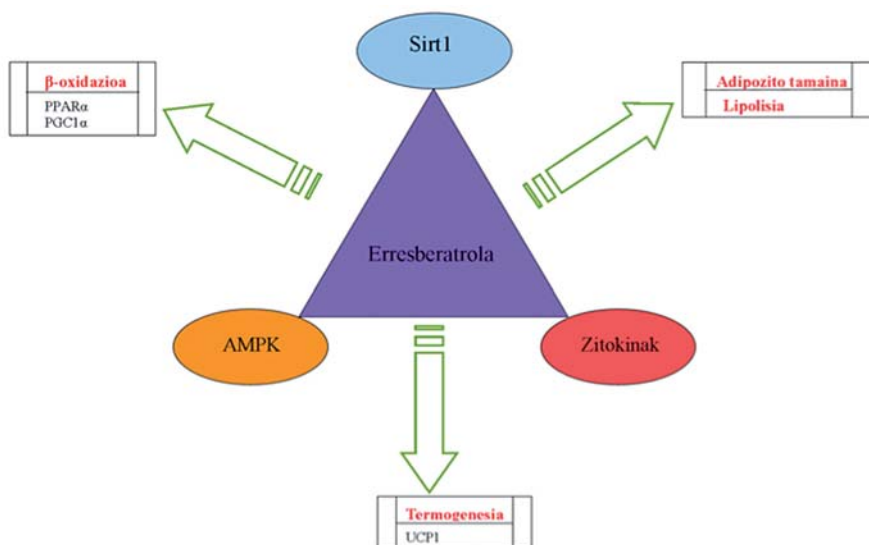
Animalietan *in vitro* zein *in vivo* egindako ikerketa desberdinak bat datoz erresberatrolak gantz-ehunaren murrizketan eta intsulinaren sentikortasunean edo prozesu aterosklerotikoan dituen efektu positiboak deskribatzerako orduan [23]. Erresberatrolak, Sirt1 desazetilatasaren adierazpena areagotuz, gantz-ehunaren metabolismoarekin, konkretuki, eta metabolismo energetikoarekin, orokorki, erlazionatuta dauden gene asko erregulatzen ditu [22]. Sirt1 proteinak energia murrizketaren ondorioz triglizeridoen metabolismoan gertatzen diren aldaketak kontrolatzen ditu. Ondorioz, erresberatrolak murrizketa energetikoaren antzeko efektuak izan ditzakeela proposatu da.

Molekula honek daukan obesitatearen aurkako efektuan Sirt1 proteina-
ren aktibazioa oso garrantzitsua dela egia bada ere [24, 25], zenbait ikerketa berrik beste bide batzuk proposatu dituzte polifenol honen erantzunaren abiapuntu bezala, adenosina monofosfatok aktibatutako proteina (AMPK) eta zitokinak besteak beste [26, 27].

Hasierako seinalea edozein izanda ere, ikerketa gehienek erresberatrolak gantza murrizteko erabiltzen dituen bi mekanismo nagusi proposatzen dituzte: gantz azidoen β -oxidazioaren areagotzea eta termogenesiaren ondorioz gastu energetikoaren igoera. Lagouge eta kolaboratzaileek [24] saguak erresberatrolarekin tratatu zituzten, kasu bietan (kontrolak eta tratatuak) dieta koipetsuekin elikatzen zirelarik, eta gorputzaren eta gantz-ehunen pisu irabazia ekiditen dela ikusi zuten. Horrez gain, animalia horiek adipozito tamaina txikiagoa eta termogenesia erregulatzen duten geneen (UCP1-aren) eta gantz azidoen β -oxidazioaz arduratzen diren geneen (PPAR α eta PGC1 α -ren) adierazpen altuagoa erakutsi zuten [24]. Era berean, Baur eta kolaboratzaileek ere [15] saguetan gantz-ehunen pisua murrizten zela deskribatu zuten,

eta horretarako Sirt1-en aktibazioak bultzatutako PGC1 α adierazpenaren areagotzea eta ondorioz, mitokondriogenesiaren igoera deskribatu zuten mekanismo nagusi bezala. Erresberatrola dieta estandarrean gehitu izan de-
nean, aldiz, saguek ez dute efekturik jasaten [24].

Lipolisiaren aktibazioa ere balizko beste mekanismo batzuen artean proposatu izan da. Mekanismo honen inguruko emaitzek adostasun falta erakusten badute ere [20, 28], erresberatrolak *in vitro* 3T3-L1 adipozitoetan eta *in vivo* saguetan adipozito triglizerido lipasaren (ATGL) aktibazioa bul-
tatzeko ahalmena daukala ikusi da [26].



2. irudia. Erresberatrolaren ekintza-mekanismoak obesitatean. Sirt1: NAD-ren menpeko Sirtuina desazetilasa 1; AMPK: AMPk aktibatutako proteina kinasa; PPAR α : peroxisomen ugalketarako α hartzaile aktibatua; PGC1 α : PPAR γ 1 α koaktibatzailea; UCP1: 1 proteina desakoplatzailea.

Erresberatrolak duen efektua ez da animalia-espezie selektiboa (saguez aparte beste animalia batzuetan eragiten baitu), baina bai, ordea, dosi-menpekkoa. Gure ikerketa taldeko esperimientuen arabera erresberatrolak arratoietan ere gantz-ehunaren murrizketa sortarazteko gai da, hori bai, 45 mg/kg/eguneko dosian eragin maximoa erakutsiz [29, 30].

Animalia-ikerketetan erabili izan den erresberatrol dosia 22,4-400 mg/Kg gorputz-pisu artekoa da [15, 22, 24, 31, 32]. Animalietatik gizakietara do-

sien estrapolazioa egiteko gorputz-gainazalen azaleran [33] oinarritutako neurria garatu dute, honako formularen bidez:

$$\text{mg/Kg pisu gizakian} = \text{mg/Kg pisu animalia} \times (\text{Km}_{\text{animalia}}/\text{Km}_{\text{gizakia}})$$

* Km: espezie bakoitzarentzako konstantea (pisuan eta gainazal azaleran oinarrituta).

Beraz, saguetako dosi txikiena, 22,4 mg/Kg, gizakietan 1,82 mg/Kg bezala estrapolatzen da (Km saguan: 3; Km gizakian:37 izanik). Hala ere, gizakietan egindako ikerketa gehienetan erabili izan den dosia hori baino askoz handiagoa da, 300mg-5g/egun artekoa hain zuzen ere; eta are gehiago, kantitate hori, sarreran aipatu den bezala, gizakiak egunero ohiko dietan kontsumitzen duena baino mila bider handiagoa izan daiteke. Hori guztia dela eta, erresberatrola helburu klinikoarekin erabiltzeko formula berrietan erantsi beharko da, gehigarri edo elikagai funtzionaletan adibidez.

Gaur egun gizakietan obesitatearen inguruan egindako ikerketak gu-txi dira, eta gehienek erresberatrolak insulina-funtzioan dituen efektuen azterketa dute helburu. Diabete gaixotasunaren inguruan egindako ikerketek erresberatrolaren efektu aldakorra erakutsi dute. Pertsona obesoen kasuan molekula honek insulina jariaketa faboratzea lortzen du [34-36]; pisu normala duten pertsonen artean, ordea, ez dauka efektu berbera. Ikerketa horiek erresberatrolak pisuan eta gantz-ehunean duen efektua sakontasunean aztertzen ez badute ere, horietatik eskuratutako datuek animalietan gertatzen den efektu nabaria gizakietan ikusten ez dela agerian uzten dute. Horregatik, animalia erduetan ematen den efektua gizakietan antzekoa ez izatearen arrazoi posibleak aztertzea oso interesgarria izan daiteke.

4. ERRESBERATROLAREN METABOLISMOA

Erresberatrolak efektu onuragarri asko baditu ere, arazo bat dauka, bioerabilgarritasun baxua duela hain zuzen. Elikagaiak jan eta digeritu ondoren, heste meharrean nutrienteak xurgatzen direnean, erresberatrola azkar metabolizatzen da bai heste meharreko zelula epitelialetan baita gibelean ere. Animalietan eginiko ikerketek erresberatrolaren metabolitoak ehunetara iristen direla frogatu dute eta gainera horien kontzentrazioa askotan erresberatrolarena baino handiagoa izaten dela.

Dietarekin irentsi ondoren, erresberatrolaren % 70-80 jejunoan xurgatzen da [37]. Enterozito barnean oso azkar metabolizatzen da, eta forma

glukuroniko edo sulfatatu bilakatzen da. Zehazki, heste pareta igarotzen duen momentuan bere 3. eta 4. kokapenetan aurkitzen diren karbonoen arteko loturak konjokatzen dira eta horrela, *trans*-erresberatrolaren kasuan adibidez, *trans*-erresberatrol-3'-O-glukuronikoa edo *trans*-erresberatrol-4'-O-glukuronikoa eratzen dira. Bestalde, metabolito sulfatatuak ere sortzen dira, *trans*-erresberatrol-3-sulfatoa eta *trans*-erresberatrol-4-sulfatoa halaber. Konjokatu edo sulfatatu gabe geratzen diren formak, ondoren, gibelera heltzen direnean, konjokatzen dira [38]. Erresberatrolaren metabolito horiek odol zirkulazioan erraz detektatzen dira. Forma ez konjokatuek, ordea, oso mintz-iragazkortasun baxua izanik ez dira odolera pasatuko eta ondorioz detektatzeko oso zailak dira.

Heste meharrean xurgatzen ez den erresberatrola kolonera iritsi eta bertako florak metabolizatzen du. Horren ondorioz, dihidroerresberatrola eratzen da eta molekula hori xurgatua eta garraiatua izan ostean forma glukuroniko eta sulfatatu bihurtzen da gibelean [39]. Dihidroerresberatrolaz gain, gizakiaren mikrobiotak beste bi metabolito ere eratzen dituela ikusi da azken ikerketetan, dihidroxitransetilbenoa eta lunularina alegia [40].

Oso gutxi ezagutzen da erresberatrolaren metabolitoek duten aktibitate biologikoaz. *In vitro* zein *in vivo* egindako zenbait ikerketek minbi-ziaren tratamenduan izan dezaketen efektua erakutsi dute [41]. Lan horietan ikusitakoaren arabera metabolito sulfatatuak dira efektu onuragarri eta aipagarrienak dituztenak. Metabolitoek obesitatean izan dezaketen efektuari buruz ordea, gure laborategian *in vitro* egindako bi lan argitaratu dira bakarrik [27, 42]. Horietan metabolitoek (glukuronatuek bereziki) adipozitoen gantz pilaketa inhibitzen dutela ikusi zen; horretarako, metabolitoek lipidoen metabolismoan parte hartzen duten zenbait geneen adierazpena aldatzen dute, lipasena suspertu eta entzima lipogenikoa inhihibitu alegia. Horrez gain, gluzemia mailaren kontrolean eta intsulinararen funtzioan parte hartzen duten zenbait adipokinen adierazpena eta askapena ere aldatzen dutela frogatu zen. Eraitza horiek erresberatrolak *in vivo* erakutsi dituen efektuetan (gantz pilaketaren murrizketan eta diabetaren hobekuntzan) metabolitoek ere parte hartzen dutela frogatzen dute. Hori kontuan izanik, obesitatearen aurkako terapian erresberatrolaren metabolismoa inhibitzeak ez luke zentzurik izango baina bai, ordea, interesgarrienak diren metabolitoen sorrera bultzatzeak, metabolito glukuronatuenak hain zuzen ere.

Elikagai teknologoen eta zientzialarien azken lanak horrelako emaitzak lortzera bideratzen ari dira. Erresberatrola beste polifenol batzuekin konbinatuz (kertzetinarekin adibidez) bere sulfatazioa inhibitzen dela ikusi da eta, beraz, nahasketa horren emaitza metabolito glukuronatu gehiagoren sorrera izango litzateke. Beste teknika batzuk ere diseinatu dira: erres-

antiinflamatorio ez-esteroideoekin (ibuprofenoarekin horien artean) elkarrekin sor ditzake. Elikagaien eta Medikamenduen erregulazio eta segurtasunerako Agentziak (FDA-k, Food and Drug Administrationek) oraindik konposatu honen inguruko aipurik egin ez duela ere azpimarratzekoa da. Beraz, argi dago goizegi dela erresberatrolean oinarritutako edozein produktu merkaturatzeko, produktuen dosia zehazteko eta segurtasuna bermatzeko ikerketen behar handia dago oraindik.

Bi azterketa klinikotan erresberatrolak albo-ondorio arriskutsurik ez duela ikusi izan da. Lehenengoan, 5 gramo/eguneko dosia eman zitzaion pertsona talde bati 14 egunetan zehar [43]. Bigarrean, banakoek 4 orduko 150 mg erresberatrol jaso zuten bi egunez, eta ondoren 24 orduz, erresberatrolik hartu gabe, jarraipena egin zitzaion [44]. Bi dosi horiek animalietan egindako esperimentuetan efektu onuragarriak erakutsi dituztenak baino askoz altuagoak dira [45]. Bi entseguetan garrantzi gutxi albo-ondorioak neurtu ziren: buruko mina, zorabioa eta odoleko biokimikan zenbait aldaketa adibidez. Bestalde, GlaxoSmithKline britaniar talde farmazeutikoak erresberatrola zuen formulazio baten entsegu klinikoa bertan behera utzi zuen, segurtasun arazoak izan zirela eta. Formulazioa mieloma anizkoitza duten pertsonen tratamendurako diseinatuta zegoen eta ikerketa gaixoei giltzurrun gutxiegitasuna garatzen zutelako eten zen, nahiz eta badirudien mieloma kasuetan gutxiegitasun hori ohikoa den.

Oraindik bibliografian gizakietan egindako entsegu gutxi dago. Dirudienez, egindako ikerketek efektu onuragarri bakarra aurkezten dute: glukosaren jasangarritasunaren hobekuntza hain zuzen ere. Molekula honek duen potentziala kontuan hartuz, ikertzaileen etorkizunerako erronka honakoa da: polifenol honen efektu zehatzak zenbait gaixotasunetan aztertzea, baita bere mekanismoetan sakontzea ere, hala nola, minbizian, alzheimerrean, II motako diabetearen, obesitatearen eta gaixotasun birikoetan. Horrekin batera, abian dauden entseguek efektu onuragarriak bermatzen dituzten heinean, molekularen segurtasuna kolokan jartzen duten efektu kaltegarri edo albo-ondorioak argitu beharko dira. Amaitzeko, aspektu farmakologiko eta farmakozinetikoak zehaztu beharko dira, hots, dosia, indikazioak, erabilera eta abar.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] PERVAIZ S. 2003. «Resveratrol: from grapevines to mammalian biology». *FASEB J.* **17**, 1975-1985.
- [2] ROMERO-PÉREZ A.I., IBERN-GÓMEZ M., LAMUELA-RAVENTÓS R.M., DE LA TORRE-BORONAT M.C. 1999. «Piceid, the major resveratrol derivative in grape juices». *J Agric Food Chem.* **47**, 1533-1536.

- [3] MORENO-LABANDA J.F., MALLAVIA R., PÉREZ-FONS L., LIZAMA V., SAURA D., MICOL V. 2004. «Determination of piceid and resveratrol in Spanish wines deriving from Monastrell (*Vitis vinifera* L.) grape variety». *J Agric Food Chem.* **52**, 5396-5403.
- [4] BURNS J., YOKOTA T., ASHIHARA H., LEAN M.E., CROZIER A. 2002. «Plant foods and herbal sources of resveratrol». *J Agric Food Chem.* **50**, 3337-3340.
- [5] SANDERS T.H., MCMICHAEL R.W., HENDRIX K.W. 2000. «Occurrence of resveratrol in edible peanuts». *J Agric Food Chem.* **48**, 1243-1246.
- [6] SOBOLEV V.S., COLE R.J. 1999. «trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products». *J Agric Food Chem.* **47**, 1435-1439.
- [7] LANGCAKE P., PRYCE R. 1977. «A new class of phytoalexins from grapevines». *Experientia.* **33**, 151-152.
- [8] SIEMANN E.H., CREASY L.L. 1992. «Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine». *An J Eno Vitic.* **43**, 49-52.
- [9] RENAUD S.C., BESWICK A.D., FEHILY A.M., SHARP D.S., ELWOOD P.C. 1992. «Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study». *Am J Clin Nutr.* **55**, 1012-1017.
- [10] STERVB U., VANG O., BONNESEN C. 2007. «A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine». *Food Chem.***101**, 449-457.
- [11] ZAMORA-ROS R., ANDRES-LACUEVA C., LAMUELA-RAVENTÓS R.M., BERENQUER T., JAKSZYN P., MARTÍNEZ C. *et al.* 2008. «Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort». *Br J Nutr.* **100**, 188-196.
- [12] HOWITZ K., BITTERMAN K., COHEN H., LAMMING D., LAVU S., WOOD J. *et al.* 2003. «Small molecule activators of Sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan». *Nature.* **425**, 191-196.
- [13] VISWANATHAN M., KIM S., BERDICHEVSKY A., GUARENTE L. 2005. «A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span». *Dev Cell.* **9**, 605-615.
- [14] VALENZANO D., TERZIBASI E., GENADE T., CATTANEO A., DOMENICI L., CELLERINO A. 2006. «Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate». *Curr Biol.* **16**, 296-300.
- [15] BAUR J. SINCLAIR D. 2006. «Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence». *Nat Rev Drug Discov.* **5**, 493-506.
- [16] ATHAR M., BACK J.H., KOPELOVICH L., BICKERS D.R., KIM A.L. 2009. «Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms». *Arch Biochem Biophys.* **486**, 95-102.
- [17] DELMAS D., JANNIN B., LATRUFFE N. 2005. «Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing». *Mol Nutr Food Res.* **49**, 377-395.

- [18] BRADAMANTE S., BARENGHI L., VILLA A. 2004. «Cardiovascular protective effects of resveratrol». *Cardiovasc Drug Rev.* **22**, 169-188.
- [19] FRÉMONT L. 2000. «Biological effects of resveratrol». *Life Sci.* **66**, 663-673.
- [20] PICARD F., KURTEV M., CHUNG N., TOPARK-NGARM A., SENA-WONG T., MACHADO DE OLIVEIRA R. *et al.* 2004. «Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma». *Nature.* **429**, 771-776.
- [21] AHN J., CHO I., KIM S., KWON D., HA T. 2008. «Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet». *J Hepatol.* **49**, 1019-1028.
- [22] RAYALAM S., YANG J., AMBATI S., DELLA-FERA M., BAILE C. 2008. «Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes». *Phytother Res.* **22**, 1367-1371.
- [23] THANDAPILLY S.J., WOJCIECHOWSKI P., BEHBAHANI J., LOUIS X.L., YU L., JURIC D. *et al.* 2010. «Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure». *Am J Hypertens.* **23**, 192-196.
- [24] LAGOUGE M., ARGMANN C., GERHART-HINES Z., MEZIANE H., LERIN C., DAUSSIN F. *et al.* 2006. «Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha». *Cell.* **127**, 1109-1122.
- [25] LEE J., SONG M., SONG E., KIM E., MOON W., HAN M. *et al.* 2009. «Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway». *Diabetes.* **58**, 344-351.
- [26] LASA A., SCHWEIGER M., KOTZBECK P., CHURRUCA I., SIMÓN E., ZECHNER R. *et al.* 2012. «Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase». *J Nutr Biochem.* **23**, 379-384.
- [27] ESEBERRI I., LASA A., CHURRUCA I., PORTILLO M.P. 2013. «Resveratrol Metabolites Modify Adipokine Expression and Secretion in 3T3-L1 Pre-Adipocytes and Mature Adipocytes». *PLoS ONE* **8** (5), 1-8.
- [28] SZKUDELSKA K., NOGOWSKI L., SZKUDELSKI T. 2009. «Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes». *J Steroid Biochem Mol Biol.* **113**, 17-24.
- [29] ARIAS N., MACARULLA M.T., AGUIRRE L., MARTÍNEZ-CASTAÑO M.G., GÓMEZ-ZORITA S., MIRANDA J. *et al.* 2011. «The combination of resveratrol and conjugated linoleic acid is not useful in preventing obesity». *J Physiol Biochem.* **67**, 471-477.
- [30] ALBERDI G., RODRÍGUEZ V.M., MIRANDA J., MACARULLA M.T., ARIAS N., ANDRÉS-LACUEVA C. *et al.* 2011. «Changes in white adipose tissue metabolism induced by resveratrol in rats». *Nutr Metab (Lond).* **8**, 29.

- [31] RAYALAM S., DELLA-FERA M.A., YANG J.Y., PARK H.J., AMBATI S., BAILE C.A. 2007. «Resveratrol potentiates genistein's antiadipogenic and proapoptotic effects in 3T3-L1 adipocytes». *J Nutr.* **137**, 2668-2673.
- [32] YANG J.Y., DELLA-FERA M.A., RAYALAM S., AMBATI S., HARTZELL D.L., PARK H.J., BAILE C.A. 2008. «Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin». *Life Sci.* **82**, 1032-1039.
- [33] REAGAN-SHAW S., NIHAL M., AHMAD N. 2007. «Dose translation from animal to human studies revisited». *FASEB J.* **22**, 659-661.
- [34] TIMMERS S., KONINGS E., BILET L., HOUTKOOPER R.H., VAN DE WEIJER T., GOOSSENS G.H. *et al.* 2011. «Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans». *Cell Metab.* **14**, 612-622.
- [35] POULSEN M.M., VESTERGAARD P.F., CLASEN B.F., RADKO Y., CHRISTENSEN L.P., STØDKILDE-JØRGENSEN H. *et al.* 2013. «High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition». *Diabetes.* **62**, 1186-1195.
- [36] YOSHINO J., CONTE C., FONTANA L., MITTENDORFER B., IMAI S., SCHECHTMAN K.B. *et al.* 2012. «Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance». *Cell Metab.* **16**, 658-664.
- [37] KUHNLE G., SPENCER J., CHOWRIMOOTOO G., SCHROETER H., DEBNAM E., SRAI S. *et al.* 2000. «Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide». *Biochem Biophys Res Commun.* **272**, 212-217.
- [38] DE SANTI C., PIETRABISSA A., SPISNI R., MOSCA F., PACIFICI G. 2000. «Sulphation of resveratrol, a natural compound present in wine, and its inhibition by natural flavonoids». *Xenobiotica.* **30**, 857-866.
- [39] WALLE T., HSIEH F., DELEGGE M.H., OATIS J.E., WALLE U.K. 2004. «High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans». *Drug Metab Dispos.* **32**, 1377-1382.
- [40] BODE L.M., BUNZEL D., HUCH M., CHO G.S., RUHLAND D., BUNZEL M., BUB A., FRANZ C.M., KULLING S.E. 2013. «In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota». *Am J Clin Nutr.* **97**, 295-309.
- [41] DELMAS D., SOLARY E., LATRUFFE N. 2011. «Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe». *Curr Med Chem.* **18**, 1100-1121.
- [42] LASA A., CHURRUCA I., ESEBERRI I., ANDRES LACUEVA C., PORTILLO M.P. 2012. «Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes». *Mol Nutr Food Res.* **56**, 1559-1568.
- [43] BOOCOCK D., FAUST G., PATEL K., SCHINAS A., BROWN V., DUCHARME M. *et al.* 2007. «Phase I dose escalation pharmacokinetic

- study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **16**, 1246-1252.
- [44] ALMEIDA L., VAZ-DA-SILVA M., FALCÃO A., SOARES E., COSTA R., LOUREIRO A. *et al.* 2009. «Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers». *Mol Nutr Food Res.* **53**, S7-15.
- [45] REAGAN-SHAW S., NIHAL M., AHMAD N. 2008. «Dose translation from animal to human studies revisited». *FASEB J.* **22**, 659-661.