

REZVERATROL - *biokémia és élettan*

Mészáros G. László

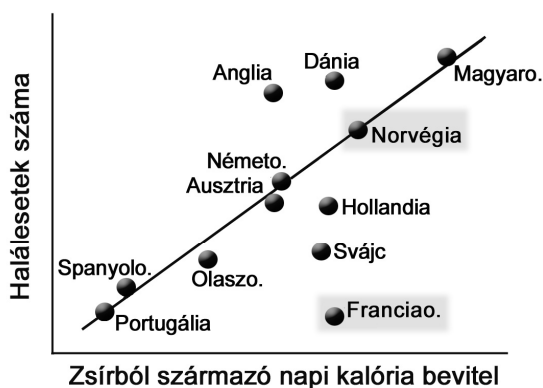
Life Sciences Foundation, USA-Hungary
Theoretical Biochemistry Group

Bevezetés - a Francia Paradoxon

A rezveratrol (az eredeti, többnyire angol nyelvű szakirodalomban *resveratrol*, aminek az angol kiejtés miatt javasolt magyar írásmódja: rezveratrol) az utóbbi néhány évben vált az élettan és a biokémia, sőt ma már a klinikai vizsgálatok tárgyává. Az iránta mutatott nagyfokú érdeklődés feltehetően annak tudható be, hogy megtalálták a vörösborban (1), és így sokan benne vélték felfedezni azt a hatóanyagot, amely képes lehet – legalább részben – megmagyarázni az ún. Francia Paradoxon jelenséget.

A Francia Paradoxon. A franciák épp annyi zsíros ételt fogyasztanak, mint pl. a norvégok. Ennek ellenére a szívinfarktus előfordulása Franciaországban kb.

ötöde a Norvégiában tapasztalhatónak. Sőt, egész Európában Franciaországban a legalacsonyabb a halálos kimenetelű szívinfarktus gyakorisága. E jelenséget – mármint, hogy a magas zsírbevitel mellett váratlanul alacsony szívinfarktus előfordulási arányt – nevezzük Francia Paradoxonnak (1. ábra).



1. ábra: a koszorúér betegségből eredő halálos esetek száma a napi zsírfogyasztás függvényében az EU-ban

A paradoxon "felfedezése" után szinte már azonnal gyanították, hogy a Francia Paradoxon oka nem a szerencsés francia génekben keresendő. Inkább a franciák vörösbor szeretete, ill. az a tény, hogy a szeretett nedűből viszonylag sokat fogyasztanak, feltehetően jóval többet,

mint pl. a norvégok. Ma már ismert, hogy a vörösbor valóban tartalmaz számos kedvező élettani hatással bíró vegületet: speciális flavonoidokat és rezveratrolt.

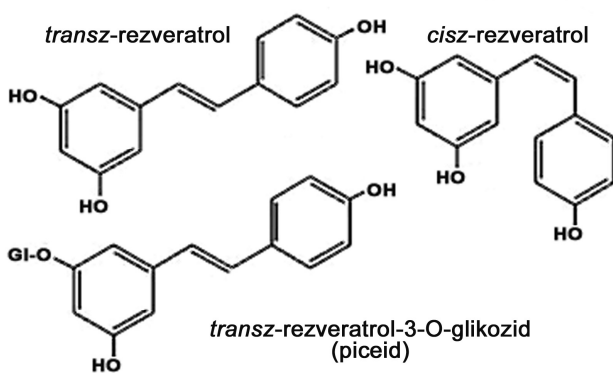
Az a szokatlan gondolat, hogy egy alkoholtartalmú ital, mint pl. a vörösbor, kedvező élettani hatással bírhat, alapos és mindenre kiterjedő kutatói munkát indított el a világ számos élettani és biokémiai laboratóriumában. Mind a mai napig egyre növekvő számban jelennek meg tudományos közlemények, melyek a rezveratrollal kapcsolatos biokémiai és élettani kutatások eredményeiről számolnak be, és amelyek a rezveratrol valóban jótékony hatásait bizonyítják. Kiderült pl., hogy a rezveratrol gyulladásgátló és rákellenes hatással bír, csökkenti az inzulin-rezisztenciát 2-es

diabetesben, javítja az ún. oxidatív státuszt, az erek állapotát, és mind ezek mellett úgy tűnik növeli a várható élettartamot (lásd a részleteket alább). A Mayo Klinika belgyógyászati osztályának vezetője, Dr. Breant Bauer szerint: **“a rezveratrol a legjobb dolog, ami az utóbbi években az emberrel történt”***.

Nos, számos jel utal arra, hogy Dr. Bauernak talán még igaza is lehet; érdemes tehát összefoglalnunk az alábbiakban a rezveratrollal kapcsolatos, a szakirodalomból kihámozható tényeket.

Kémia

A rezveratrol, melyet gyakran, de tévesen a flavonoidok közé sorolnak, egy ún. sztilbén származék (3,5,4'-trihidroxisztilbén), ami számos növényben kisebb-nagyobb mennyiségben



2. ábra: a rezveratrol természetben előforduló formái, származékai

megtalálható (2). Legtöbb a szőlő héjában és a kacsban, a kínai kajo-kon növény (*Polygonum cuspidatum*) gyökerében, bizonyos bogófélekben, pl. a fekete áfonyában, és a földi mogyoróban szintetizálódik. Számos jel utal arra, hogy a növények mint “védekező” molekulát termelik válaszképpen pl. gomba fertőzésre, mechanikai sérülésre, vagy éppen az UV sugárzás károsító hatásainak kivédése érdekében (3).

A rezveratrol négy különböző kémiai formában található meg a természetben (2 ábra). Ezek a rezveratrol *transz* és a *cisz* izomerei, ill. azok glikozidjai (4). Úgy tűnik azonban, hogy kizárólag a *transz* izomer (*transz* vagy *t*-rezveratrol) rendelkezik biológiai aktivitással.

Dózis és felszívódás

Már 30 perccel a rezveratrol *per os* alkalmazása után maximális plazma koncentráció mérhető, ami jól mutatja a rezveratrol rendkívül gyors felszívódását. Ugyanakkor, a rezveratrol metabolizmusa is meglehetősen gyors: 60 perccel később a koncentrációja a plazmában már jelentősen csökken (5,6). Ezzel szemben a rezveratrol különböző metabolitjai jóval tovább mutathatók ki a vérben, ami alapján sokan gyanítják, hogy elsősorban ezek a rezveratrol-metabolitok lehetnek közvetlenül felelősek a rezveratrol élettani hatásaiért (5).

Mind az állatkísérleteket, mind pedig az *in vitro* sejtes kísérleteket nagyon különböző rezveratrol dózis, ill. koncentráció mellett végezték, ami meglehetősen kétségesvé teheti a helyes humán dózis megállapítását. Nem véletlen tehát, hogy a szakirodalomban (és

* Szó szerinti fordításban: “...a legjobb dolog a szeletelt kenyér felfedezése óta”.

sajnálatosan a különféle étrendkiegészítő készítményekben) a javasolt rezveratrol dózis a néhány mg-tól egészen a közel g-os dózsig terjed, holott mind a mai napig pusztán egyetlen hiteles humán vizsgálat adatai állnak rendelkezésre. E vizsgálat szerint (7) a napi kb. 10 mg-os orálisan adott rezveratrol dózis szükséges és elégséges a kedvező biológiai válaszok kiváltásához (lásd még alább).

Biokémia, élettan

Antioxidáns hatás. *In vitro* kísérletekben a rezveratrol hatékony antioxidánsnak bizonyult (8); azaz képes a szabadgyököket megsemmisíteni. Ugyancsak ezt látszik alátámasztani az a tény is, hogy a rezveratrol állatkísérletekben jelentősen csökkentette az LDL oxidációját (9,10), amely utóbbi - *ti.* az LDL oxidációja – nagyban hozzájárul az érlemezésedés (arteriosclerosis) kialakulásához. Ugyanakkor, nagyon is kétséges, hogy a rezveratrol *in vitro* észlelt antioxidáns tulajdonságával közvetlenül magyarázható lenne az *in vivo* LDL oxidáció gátlás, hiszen – kémiai megfontolások alapján – hasonló antioxidáns hatás lenne elvárható az egyébként "biológiailag közömbös" *cisz* izomertől is. Ugyancsak egy biokémiai és nem kémiai hatásmechanizmust látszik alátámasztani az a tény is, amely szerint viszonylag alacsony rezveratrol dózis mellett már jelentős (a vártnál jóval nagyobb) ún. oxidatív stressz elleni hatást lehet detektálni (lásd a "Humán klinikai vizsgálat" c. fejezetet).

Ösztrogén-szerű hatás. Az ösztrogének természetes szteroid hormonok, amelyek számos funkcióval bírnak a szervezetben, bár elsősorban mint női nemi hormonok ismertek. Az ösztrogének a hormonhatást különböző ún. ösztrogén-receptorokhoz (bizonyos sejtek speciális ösztrogén-kötő fehérjeihez) kapcsoltan fejtik ki. (Azok az ún. ösztrogén-receptor pozitív sejtek adnak ösztrogén választ, amelyek rendelkeznek ösztrogén receptorral.) Az a tény, hogy a rezveratrol kémiai struktúráját tekintve valamelyest emlékeztet az ösztrogének szerkezetére, felvetette annak a lehetőségét, hogy a rezveratrol talán az ösztrogéneket "utánozza" és így ösztrogén receptorokhoz kötődve, azaz mint ösztrogén analóg, fejt ki élettani hatásokat. Ma már igazoltnak tekinthető, hogy alacsony endogén ösztrogén szint mellett a rezveratrol valóban kötődni képes ösztrogén-receptorokhoz, és – a körülményektől, ill. az ösztrogén-receptor fajtájától függően – képes ösztrogén-szerű (11,12), vagy épp anti-ösztrogén hatást mutatni (13,14). Ezek alapján a rezveratrolt gyakorta sorolják az ún. fitoösztrogének (azaz növényi eredetű ösztrogének) közé. Az azonban mind a mai napig kétséges, hogy a rezveratrol biológiai/élettani hatásai valóban magyarázhatók-e a rezveratrol ösztrogén-szerű, ill. ösztrogén antagonistá viselkedésével.

Rákellenes hatás. Számos állatkísérletben, ill. sejt-tenyészeteken végzett kísérletekben mutatott a rezveratrol anti-karcinogén hatást (részletesebb összefoglaló található a 3. hivatkozásban). E vizsgálatokból úgy tűnik, hogy a rezveratrol rákellenes hatása számos különböző mechanizmuson keresztül valósulhat meg.

1. Méregtelenítés. Számos olyan, a szervezet számára idegen anyag (pl. a környezetből származó szennyező anyag) van, amely önmagában ugyan nem karcinogén, de a máj méregtelenítő enzimeit, elsősorban az ún. P450-es citokrómok –

szerencsétlen módon – rákkeltővé alakítják. Ezek a citokrómok ugyan nagyon alacsony koncentrációban vannak jelen a sejtben, de a mérgekmolekulák szervezetbe kerülése után, épp azok hatására szintjük a sejtben (egy ún. enzim indukció során) sokszorosra emelkedik. A rezveratrolról kimutatták, hogy képes gátolni ezen citokrómnak aktivitását és indukcióját egyaránt (15,16), így a rezveratrol csökkentheti bizonyos idegen anyagok karcinogénné válását. Valószínűleg hasonló mechanizmus képes megmagyarázni azt a jelenséget, amelyről néhány rendszeres alkoholfogyasztó számolt be: tapasztalták, hogy rezveratrol szedés mellett kisebb mennyiségű alkoholt képesek tolerálni.

Ugyanakkor a rezveratrol jelentősen aktiválja az ún. fázis II biotranszformációs enzimeket (17,18), amelyeknek szintén feladata a különböző mérgek és karcinogének eliminálása a szervezetben.

A mai elképzelések szerint az ún. degeneratív betegségek (rák, érlemeszesedés, osteoarthritis, metabolikus betegség, 2-es diabetes, stb...) kialakulásában és az öregedés folyamatában az oxigén szabadgyökök kiemelkedő szerepet játszanak. Ezekről a szabadgyökökről ma már tudjuk, hogy erős sejtmérgek; megtámadják és műkedésképtelenné tehetik a sejtek fehérjéit, membránjait és genetikai anyagát, a DNS-t. Antioxidánsokkal (E vitamin, C vitamin, szelén, bizonyos flavonoidok) védekezhetünk ellenük, ill. a szervezetnek magának vannak ún. antioxidáns enzimrendszerei, amelyek egyrészt termelnek antioxidánsokat (pl. glutationt, koenzim Q-t, stb...), másrészt képesek bizonyos hatékonysággal megsemmisíteni az oxigén szabadgyököket (szuperoxid dizmutáz, kataláz, glutation peroxidáz).

A szabadgyökök keletkezése és megsemmisítése egyszerre folyik a szervezetben, aminek az eredménye, hogy alacsonyabb, vagy magasabb szabadgyök szint mutatható ki pl. a vér plazmában, vagy bizonyos jellemző szabadgyökös reakció termékeként a vizeletben. Ezek mért szintje az ún. oxidatív státusz, vagy oxidatív stressz. Humán klinikai vizsgálatban sikerült kimutatni 2-es diabeteses betegekben, hogy a rezveratrol (napi 2-szer 5 mg-os dózisban szignifikánsan csökkenti az oxidatív stresszt (7). Épp ezen adatok alapján tűnik valószínűnek, hogy a rezveratrol nem mint egy direkt antioxidáns hat, hanem valamelyik szabadgyök elimináló enzimet (vagy enzim rendszert) aktiválja (*lásd még fent az Antioxidáns hatás c. bekezdést*).

2. Kölcsönhatás az $\alpha\beta3$ integrinnel. Az integrinek a sejtek külső felületén található fehérjék, amelyeknek az (egyik) funkciója az extracelluláris matrix és a sejt közötti kommunikáció közvetítése. Szerepet játszanak a sejtek alakjának és mobilitásának a szabályozásában (metastasis), ill. valamelyest a sejt-ciklus szabályozásában is. Rezveratrol képes nagy affinitással és specifikusan kötődni az $\alpha\beta3$ integrinhez (19), aminek szerepe lehet a rezveratrol rákellenes, ill. apoptózis indukáló hatásában (*lásd még alább*).

3. Sejt-ciklus szabályozás, apoptózis indukció. Amikor a DNS megsérül, a sejt-ciklus (egy ciklikus biokémiai reakció sorozat, amely DNS replikációhoz, ill. sejtsztódáshoz vezet) leáll annak érdekében, hogy beindulhassanak folyamatok, mint

pl. a DNS javító mechanizmusok, vagy ún. programozott sejthalál (apoptózis). Mindkét mechanizmus, a DNS javítás és az apoptózis a sejt védelmét szolgálja, pl. rákos elváltozás ellen, ami utóbbi a DNS sérülés, vagy mutáció következménye. Sejt-tenyészeteken végzett kísérletekből kiderült, hogy a rezveratrol számos rákos sejtvonalon képes a sejt-ciklus leállítását kiváltani (20) és a sejtosztódást gátolni (21).

Normális (nem rákos) sejtek csak akkor osztódnak, ha erre utasítást kapnak (pl. a szervezet növekedése során, vagy egy sérült szövetet, sejtet helyettesítendő). Amennyiben DNS-ük sérül és a DNS javítás sikertelen, "öngyilkosságot" követnek el, azaz beindul bennük az apoptózis (programozott sejthalál) folyamata. Ezzel szemben a rákos sejtek szaporodnak specifikus utasítás nélkül, és bennük nem figyelhető meg apoptózis (nem hajlandók öngyilkosságot elkövetni). Számos rákos sejtvonalon végzett kísérlet igazolta, hogy a rezveratrol beindítja a rákos (de nem az egészséges) sejtekben a programozott sejthalál folyamatát (3).

4. Tumor-ivázió és angiogenezis gátlás. Invazív tumorok esetében a rákos sejtek az egész szöveten szétterjednek. E tumor-invázióknak nevezett folyamat során, amelyhez az ún. mátrix metalloproteináz enzimek működése elengedhetetlen, a szövet normális sejtjei elhalnak, ill. tumorsejteké alakulnak. A rezveratrolról kimutatták, hogy gátolni képes e metalloproteinázok egyikének a működését emlősökben (22).

Annak érdekében, hogy a tumor kellően ellátott legyen tápanyagokkal és oxigénnel, a rákos sejtek olyan kémiai anyagokat szekretálnak, amelyek hatására a tumorszövetet behálózó új erek képződnek az ún. angiogenezis folyamata során. A rezveratrolról kimutatták, hogy hatékonyan gátolja az angiogenezist (3,23).

Gyulladásgátló hatás. Sokasodnak azok az eredmények, amelyek alapján feltehető egy szoros kapcsolat megléte a gyulladásos állapot kialakulása és a karcinogenezis között. A gyulladásos állapot pl. serkentőleg hat az angiogenezisre, a sejtosztódásra, de gátolja az apoptózist. Ugyancsak kísérleti eredmények támasztják alá azt a hipotézist is, amely szerint az érlelmeszesedés kialakulása szintén köthető bizonyos gyulladásos folyamatokhoz. A rezveratrolról kimutatták, hogy jelentős gyulladásgátló hatással bír; gátolja a gyulladást serkentő enzimek (ciklo-oxigenáz és lipoxigenáz) működését (24,25), ill. csökkenti a gyulladásos folyamatok kialakulását indukáló ún. transzkripciós faktorok egyikének, az NF κ B-nak a szintézisét (26,27).

A szív- és érrendszeri betegségek megelőzése. Ahogy arról a fentiekben már esett szó, a rezveratrol lényegében mint a vörösbor, és így a Francia Paradoxon hatóanyaga vált "népszerűvé" a kutatók körében. Mára már számos kísérleti eredmény bizonyítja, hogy a rezveratrol valóban jelentős szerepet játszhat a szív- és érrendszeri betegségek kivédésében, sőt, azok gyógyításában is. E betegségek kialakulása – az esetek túlnyomó többségében – az artériák kezdeti rugalmasság vesztésére, majd pedig az ezt követő meszesedésére vezethető vissza (amely utóbbi két folyamatot együttesen szokás érlelmeszesedésnek nevezni). Az érlelmeszesedés (arteriosclerosis) egy éveken, sőt évtizedeken át kialakuló, számos különböző biokémiai változás következtében kifejlődő betegség, amelynek az utolsó stádiumában már a nagyban leszűkült erek nem képesek a szöveteket kellő mennyiségű vérral (azaz oxigénnel és

bizonyos tápanyagokkal) ellátni, aminek eredménye pl. szívinfarktus vagy sztrók. A széleskörű biokémiai vizsgálatokból ma úgy tűnik, hogy a rezveratrol számos ponton képes az arteriosclerosis folyamatát leállítani, ill. kedvezően befolyásolni.

1. Az adhéziós molekulák keletkezésének gátlása. Az érlelmeszesedés folyamata ma már egy speciális gyulladásos folyamatnak tekinthető. Erre utal pl., hogy számos klinikai paraméter, amelyek egy krónikus gyulladás meglétét mutatják, egyben megemelkedett szívinfarktus rizikót is jeleznek. Így az arteriosclerosis kialakulásának során leukociták (fehérvérsejtek) tapadnak ki az érfalhoz, amely folyamat biokémiai szempontból lényegében azonos egy fertőzést követő gyulladás alkalmával történő leukocita aktiválódással. Ez a kitapadás a vaszkuláris endotél sejtek által gyártott ún. adhéziós (fehérje) molekulák segítségével történik. Endotél sejt-kultúrákkal végzett kísérletekben azt találták, hogy a rezveratrol hatékonyan gátolja az ilyen adhéziós molekulák szintézisét (28,29).

2. A vaszkuláris simaizom-sejtek szaporodásának gátlása. Az érlelmeszesedés bizonyos stádiumában az érfalban található simaizom-sejtek szaporodásnak indulnak és hozzáadódnak a képződő plakk tömegéhez, tovább növelve annak térfogatát, azaz tovább szűkítve az adott érszakaszt. Sejt-tenyészetekben azt találták, hogy a rezveratrol képes gátolni a vaszkuláris simaizom-sejtek szaporodását (30,31).

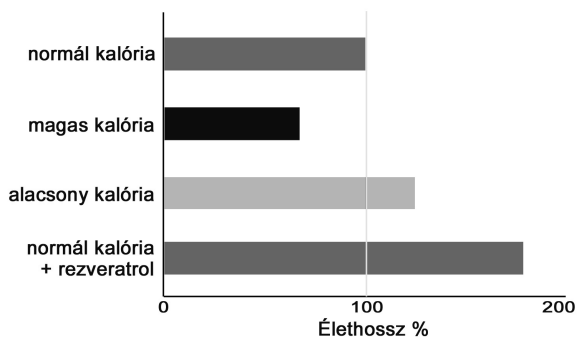
3. A vazodilatáció elősegítése. A megfelelő vazodilatáció (az erek tágulása adott körülmények között, ill. a szívritmusnak megfelelően) a normális kardiovaszkuláris működés elengedhetelen feltétele. Az erek tágulási képessége az érfalban található simaizom-sejtek elernyedési képességének a függvénye. Az erek vérrel találkozó legkülső rétege az ún. endotél sejtekből álló réteg az, amely szabályozza az endotél réteg alatti simaizmok működését úgy, hogy elernyedésre, ill. összehúzódásra képes utasítani a simaizom-sejteket. Az elernyedést kiváltó kémiai utasítás egy, az endotél által kibocsájtott molekula, a nitrogén monoxid (NO), amelyet az endotélben található Nitrogen Oxid Szintáz (eNOS) enzim szintetizál. Öregebb korban, ill. bizonyos kórképekben az endotél sejtek NO gyártó képessége jelentősen csökken, aminek eredményeképpen a vazodilatáció mértéke már nem lesz megfelelő, azaz az erek szűkülnek, rugalmasságukat veszítik. Fontos kihangsúlyozni, hogy ez az NO gyártó képesség csökkenés valószínűleg az egyik kezdeti történés az arteriosclerosis kialakulásának folyamatában. Tenyésztett vaszkuláris sejtek vizsgálatokor figyelték meg, hogy a rezveratrol egyrészt növeli a csökkent mennyiségű eNOS szintézisét (enzim indukció), másrészt fokozza az enzim aktivitását (32,33). Egyben azt is megfigyelték, hogy a rezveratrol gátolja az endotelin-1, az endotél sejtek által bizonyos stimulusok hatására szekretált érszűkítő anyag szintézisét (34). A rezveratrol ezen kettős hatása, azaz az NO keletkezésének fokozása és endotelin-1 expressziójának a gátlása, képes lehet – legalábbis részben – megmagyarázni a "Francia Paradoxon"-ként ismert jelenséget (lásd fent).

4. Trombocita aggregáció gátlás. A sebek gyógyulását elősegítő folyamat a trombociták (vérlemezkék) összecsapódása (aggregációja), amely – normálisan – az

érfalon lévő sérülés fizikai lezárását szolgálja. Sajnálatos módon, ez az aggregáció a plakk kialakulásában is szerepet játszik, aminek következtében létfontosságú erek záródhatnak el (szívinfarktus, sztrók, stb...). Vizsgálták magas szívinfarktus rizikójú betegek vérében a trombocita aggregáció jellemzőit, és azt találták, hogy a rezveratrol jelentősen csökkentette a vérlemezkék összecsapódási hajlamát (35,36).

5. Ischemiás prekondicionálás. Az érelzáródás ún. ischemiás sérülést, elhalást okoz (ischemiás epizód) abban a szövetben, vagy szövet-részben, amely az érintett ér által ellátott. Ez, amennyiben a szív egy adott érében következik be, szívinfarktushoz, ha pl. egy agyi érben, akkor sztrók kialakulásához vezethet. Kísérleti körülmények között tapasztalták, hogy ilyen ischemiás epizódokkal szemben (amennyiben azok viszonylag rövid ideig tartanak, de többször ismétlődnek) egy védelmi mechanizmus alakul ki. Az ilyen jellegű védelem kialakulását nevezik ischemiás prekondicionálásnak. Kiderült, hogy rezveratrol hatására ez a mechanizmus jóval hatékonyabban működik, pl. az ischemiás epizód nyomán elhalt szöveti terület szívizomban is (37) és az agyban is (38) jóval kisebb rezveratrol-előkezelt, mint nem-kezelt állatokban. Feltehető, hogy a rezveratrol ezen szívinfarktus/sztrók elleni hatása összefüggésbe hozható azzal a fent említett ténnyel, hogy a rezveratrol aktiválja a NOS enzimet (*lásd fenn*), aminek működése elengedhetetlen a prekondicionálás kialakulásához. Nagyon valószínű, hogy a rezveratrol ischemiás prekondicionálást fokozó hatása közvetlen kapcsolatban áll a "Francia Paradoxon"-nal.

Öregedés-gátlás. Különböző fajokban (egér, élesztőgomba, légy, hal, stb...) megfigyelték, hogy az ún. kalória restriktió (csökkentett kalória bevitel) számos kedvező élettani hatással bír, aminek következtében pl. nő a várható élettartam (3. ábra). Ugyan keveset tudunk még az öregedés ütemét befolyásoló biokémiai folyamatokról, de ezek megismerését talán épp az a



3. ábra: a rezveratrol kalória restriktió-szerű hatása élesztőgombán

felismerés fogja majd nagyban elősegíteni, amely szerint resveratrol "utánozni", sőt, túlszárnyalni képes a kalória restriktió által kiváltott kedvező biokémiai/élettani hatásokat (39). A 3. ábra mutatja, hogy pl. az élesztőgombák esetében a rezveratrol a kalória restriktióhoz hasonlóan, ill. annál jóval hatásosabban növeli az élesztő sejtek élettartamát. Egy túlhízalt egerekkel végzett kísérletben hasonló megfigyelést tettek: a kalóriadús étkezés csökkentette az egerek várható

élettartamát és rontotta azok általános állapotát (pl. gyakran kialakult bennük a 2-es típusú diabetes, csökkent a fizikai teljesítőképességük, a csont denzitás, az artériák rugalmassága). Ezzel szemben a rezveratrol adása (a magas kalóriájú étrenddel együtt) javította a kísérleti állatok általános egészségi állapotát (az összes fent említett paraméter tekintetében) és növelte az egerek élethosszát (40).

Humán Klinikai vizsgálat

A máig egyetlen befejezett humán klinikai vizsgálat (amelyhez az ARGINA Kft. növényi eredetű, tisztított *t*-rezveratrol készítményét használták) a Pécsi Egyetem I. Belklinikája és Biokémiai Intézete közötti együttműködésben 2-es diabeteses betegek részvételével készült. A betegek 30 napon át napi 2 x 5 mg rezveratrolt (vagy placebo) kaptak. A placebo-kontrollált vizsgálat főbb megállapításai (7):

1. az orálisan adott rezveratrol **csökkentette a HOMA indexet, azaz javította az inzulin érzékenységet** (ami 2-es diabetesben jellemzően romlik) és
2. ezzel párhuzamosan **csökkentette az oxidatív stresszt** (csökkentette az ún. orto-tyrozin, egy oxidatív marker ürítését).

A vizsgálat jelentősége azon túl, hogy az első bizonyítékot szolgáltatva arra vonatkozóan, hogy a resveratrol embereken is hatásos lehet degeneratív betegségek kezelésében (mint amilyen a 2-es diabetes is), sikeresen meghatározta a hatásos **humán dózist**. Ugyancsak kivételes jelentőséggel bír az a vizsgálati eredmény is (a HOMA index csökkenéssel párhuzamosan megfigyelhető oxidatív status javulás), amely alátámasztja azt a feltevést, hogy a degeneratív betegségek kialakulásában az oxigén szabadgyökök okozta oxidatív stressz valóban (ahogy azt korábban feltételezték) kiemelkedő szerepet játszhat.

Hivatkozások

1. Siemann EH, Creasey LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic.* 1992; 43(1): 49-52.
2. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem.* 1997; 30(2): 91-113.
3. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004; 24(5A): 2783-2840.
4. Romero-Perez AI, Ibern-Gomez M, Lamuela-Raventos RM, de La Torre-Boronat MC. Piceid, the major resveratrol derivative in grape juices. *J Agric Food Chem.* 1999; 47(4): 1533-1536.
5. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Jr., Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32(12): 1377-1382.
6. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49(5): 472-481.
7. Brasnyó P, Molnár AG, Cseh J, Mikolás E, Mérei A, Halmai R, Mészáros LG, Sümegi B, Wittmann I. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduce oxidative stress and activates the Akt pathway in humans. *Dibet. Med.* 2010 – submitted for publication.
8. Stojanovic S, Sprinz H, Brede O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 391(1): 79-89.
9. Brito P, Almeida LM, Dinis TC. The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite; protection against LDL oxidation. *Free Radic Res.* 2002; 36(6): 621-631.

10. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*. 1993; 341(8852): 1103-1104.
11. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 2000; 141(10):3657-3667.
12. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(25): 14138-14143.
13. Bhat KP, Lantvit D, Christov K, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer Res*. 2001; 61(20): 7456-7463.
14. Lu R, Serrero G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *J Cell Physiol*. 1999; 179(3): 297-304.
15. Chen ZH, Hurh YJ, Na HK, et al. Resveratrol inhibits TCDD-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1 and catechol estrogen-mediated oxidative DNA damage in cultured human mammary epithelial cells. *Carcinogenesis*. 2004; 25(10):2005-2013.
16. Ciolino HP, Yeh GC. Inhibition of aryl hydrocarbon-induced cytochrome P-450 1A1 enzyme activity and CYP1A1 expression by resveratrol. *Mol Pharmacol*. 1999; 56(4):760-767.
17. Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997; 275(5297):218-220.
18. Yang SH, Kim JS, Oh TJ, et al. Genome-scale analysis of resveratrol-induced gene expression profile in human ovarian cancer cells using a cDNA microarray. *Int J Oncol*. 2003; 22(4):741-750.
19. Lin H-Y, Lansing L, Merillon J-M, Davis FB, Tang H-Y, Shih A, Vitrac X, Krisa S, Keating T, Cao HJ, Bergh j, Quackenbush S, Davis PJ. Integrin $\alpha V\beta 3$ contains a receptor site for resveratrol. *FASEB J*. 2006; 20: 1133-1138.
20. Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(3): 893-903.
21. Fulda S, Debatin KM. Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: a mini-review. *Cancer Detect Prev*. 2006; 30(3): 217-223.
22. Woo JH, Lim JH, Kim YH, et al. Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction. *Oncogene*. 2004; 23(10): 1845-1853.
23. Fulda S, Debatin KM. Resveratrol modulation of signal transduction in apoptosis and cell survival: a mini-review. *Cancer Detect Prev*. 2006; 30(3): 217-223.
24. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287(4): L774-783.
25. Pinto MC, Garcia-Barrado JA, Macias P. Resveratrol is a potent inhibitor of the dioxygenase activity of lipoxygenase. *J Agric Food Chem*. 1999; 47(12): 4842-4846.

26. Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Biosci.* 2007; 12: 4839-4854.
27. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: mechanisms and clinical implications. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49(5): 405-430.
28. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(4): 622-629.
29. Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, et al. Activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(6): 1208-1214.
30. Mnjayan ZH, Fujise K. Profound negative regulatory effects by resveratrol on vascular smooth muscle cells: a role of p53-p21(WAF1/CIP1) pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 311(2): 546-552.
31. Haider UG, Sorescu D, Griendling KK, Vollmar AM, Dirsch VM. Resveratrol increases serine15-phosphorylated but transcriptionally impaired p53 and induces a reversible DNA replication block in serum-activated vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63(4):925-932.
32. Duffy SJ, Vita JA. Effects of phenolics on vascular endothelial function. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14(1): 21-27.
33. Wallerath T, Deckert G, Ternes T, et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002; 106(13): 1652-1658.
34. Liu JC, Chen JJ, Chan P, Cheng CF, Cheng TH. Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression by resveratrol. *Hypertension.* 2003 Dec; 42(6): 1198-205.
35. Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole blood. *Blood Cells Mol Dis.* 2000; 26(2): 144-150.
36. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 1995; 235(2): 207-219.
37. Das S, Das DK. Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2007; 2(2): 133-8.
38. Raval AP, Lin HW, Dave KR, Defazio RA, Della Morte D, Kim EJ, Perez-Pinzon MA. Resveratrol and ischemic preconditioning in the brain. *Curr Med Chem.* 2008; 15(15) :1545-51.
39. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006 Nov 16; 444(7117): 337-42.
40. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, Swindell WR, Kamara D, Minor RK, Perez E, Jamieson HA, Zhang Y, Dunn SR, Sharma K, Pleshko N, Woollett LA, Csiszar A, Ikeno Y, Le Couteur D, Elliott PJ, Becker KG, Navas P, Ingram DK, Wolf NS, Ungvari Z, Sinclair DA, de Cabo R. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 2008; 8(2): 157-68.