

Η ρεσβερατρόλη και οι επιδράσεις της

Δημήτριος Χανιώτης, Λυδία Λουλάκη, Έμι Μούτσο, Φραγκίσκος Χανιώτης

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής Εργαστήριο Ανατομίας, Παθολογικής Ανατομίας και Φυσιολογίας-
Διατροφής

*Αλληλογραφία: Καθηγητής Δημήτριος Χανιώτης, Πρόεδρος Τμήματος Βιοϊατρικών
Επιστημών, e-mail: dchaniotis@uniwa.gr*

Περίληψη

Η ρεσβερατρόλη υπάρχει σε πολλούς τύπους συστατικών που καταναλώνουμε καθημερινά. Είναι μια φυσική ουσία που έχει αντιοξειδωτικές και προστατευτικές καρδιαγγειακές επιδράσεις, καθώς και αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Τα οφέλη της και η αποτελεσματικότητά της στα διάφορα συστήματα του σώματος, αποδεικνύονται από διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί.

Λέξεις κλειδιά: φυτοθεραπεία, στιλβένια, εκτίμηση κινδύνου, καρδιαγγειακές παθήσεις, διατροφή

Εισαγωγή

Η ρεσβερατρόλη είναι μια φυσική πολυφαινολική φυτοαλεξίνη με τη βασική δομή των στιλβενίων (trans-3, 5, 4'-τριυδροξύ στιλβένιο, Στιλβένιο: 1,2-διφαινυλοαιθυλένιο) και υπάρχει σε πολλούς διαφορετικούς τύπους συστατικών που καταναλώνουμε σε καθημερινή βάση. Αν και ανακαλύφθηκε το 1940, μόλις τη δεκαετία του 1990 μετά από έρευνες, διαπιστώθηκαν οι θετικές επιπτώσεις της στην υγεία. Η ρεσβερατρόλη απομονώθηκε για πρώτη φορά από αποξηραμένες ρίζες του *Polygonum cuspidatum*. Το *Polygonum cuspidatum* και το εκχύλισμα του, έχουν χρησιμοποιηθεί στην ιαπωνική και κινέζικη παραδοσιακή ιατρική για τη θεραπεία διαφόρων δερματικών φλεγμονών, καρδιαγγειακών και ηπατικών παθήσεων και μυκητιάσεων (Arichi H et al., 1982, Vastano BC et al., 2000).

Υπάρχουν δύο ισομορφές της ρεσβερατρόλης: η cis- και η trans-ρεσβερατρόλη. Η trans-ρεσβερατρόλη είναι βιολογικά ενεργή ισομορφή. Υπάρχει επίσης και η cis-ρεσβερατρόλη, αλλά δεν έχει βρεθεί σε εκχυλίσματα σταφυλιών. Η κύρια πηγή ρεσβερατρόλης είναι η φλούδα του σταφυλιού. Επίσης, η ρεσβερατρόλη υπάρχει σε φρούτα όπως το κράνμπερι, το φραγκοστάφυλο, το μύρτιλο, το βατόμουρο, στα μούρα (mulberries, blueberries, cranberries, bilberries), στους ξηρούς καρπούς, το πεύκο, τον λευκό ελλέβορο, τον ευκάλυπτο, το έλατο και σε μικρότερες ποσότητες έχει βρεθεί σε 70 ακόμη φυτικά προϊόντα. (Dudley J et al., 2009, Mukherjee S et al., 2010). Η ρεσβερατρόλη έχει αντικαρκινική και αντιφλεγμονώδη δράση και έχει ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (Mukherjee S et al., 2010).

Το γνωστό "Γαλλικό παράδοξο" «French paradox», ένας όρος που δημιουργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1991 σε μια προσπάθεια να εξηγήσει τα συγκριτικά χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας παρά την ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και τα οποία μπορεί να αποδοθούν στη μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού και την ρεσβερατρόλη (Opie LH et al., 2007, Renaud S & De Lorgeril M., 1992, Zheng L et. al, 2005).

Βιοδιαθεσιμότητα της ρεσβερατρόλης

Η ρεσβερατρόλη απορροφάται γρήγορα (75%) με διεπιθηλιακή διάχυση μετά από χορήγηση από το στόμα. Ανιχνεύεται σε 15 λεπτά μετά τη χορήγηση, φτάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 30 λεπτά και οι τιμές επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση εντός 4 ωρών (Soleas GJ et al., 2001). Η καλύτερη πηγή ρεσβερατρόλης θεωρείται το κόκκινο κρασί αφού εντοπίζεται στους σπόρους και τις φλούδες του σταφυλιού και ιδιαιτέρως του κόκκινου και γενικά πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις που σχετίζονται με την κατανάλωση κόκκινου κρασιού (Cvejić JM et al., 2010, Renaud S & De Lorgeril M., 1992). Περίπου 300 mL κόκκινου κρασιού για τους άνδρες και έως 200 mL για τις γυναίκες είναι η μέση συνιστώμενη δόση (ισούται με δόση 15 mg και 10 mg ρεσβερατρόλης, αντίστοιχα). Η ρεσβερατρόλη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο έντερο και στο ήπαρ. Ο βακτηριακός μεταβολισμός του παχέος εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της ρεσβερατρόλης (Walle T, 2011). Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες της ρεσβερατρόλης είναι τα γλυκουρονίδια (trans-resveratrol-3-O-glucuronide) και τα θειο-παραγώγα (trans-resveratrol-3-sulfate). Η βιοδιαθεσιμότητα της ρεσβερατρόλης που καταναλώνεται με τα τρόφιμα, λόγω του έντονου μεταβολισμού, είναι μικρότερη από 1% και ένας από τους μηχανισμούς δράσης της έχει αποδοθεί στην άμεση αλληλεπίδρασή της με το έντερο και ιδιαίτερα με το μικροβίωμα του εντέρου όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες (Cote CD et al. 2015). Οι μεταβολίτες της ρεσβερατρόλης αποβάλλονται από τα νεφρά. Είναι ευρέως γνωστό ότι η ρεσβερατρόλη παράγει ευεργετικά αποτελέσματα στην ανθρώπινη υγεία με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με διάφορους μηχανισμούς (Mukherjee S et al., 2010).

Ρεσβερατρόλη και Ενδοθήλιο

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ρεσβερατρόλη συμβάλλει στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί. Η ρεσβερατρόλη προκαλεί αγγειοχάλαση εξαρτώμενη και ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο. Οι ενδοθηλιο-εξαρτώμενοι από τη ρεσβερατρόλη μηχανισμοί αγγειοχάλασης περιλαμβάνουν τη διέγερση της παραγωγής ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω της αυξητικής επαγωγικής ρύθμισης της SIRT1 ενδοθηλιο-εξαρτώμενης NO συνθάσης (eNOS) και της SIRT1- εξαρτώμενης eNOS απακετυλίωσης. Επίσης η ρεσβερατρόλη συμβάλλει στην αγγειοχάλαση επάγοντας την eNOS φωσφορυλίωση μέσω της διέγερσης των κινασών ERK1/2 και του οιστρογονο-εξαρτώμενου υποδοχέα (Erg) (Li H et al., 2009). Η ρεσβερατρόλη με διάφορους μηχανισμούς περιορίζει την βλαβερή δράση που επιφέρει η ρίζα υπεροξειδίου στο NO. Μειώνει την έκφραση και τη

δραστικότητα των αγγειακών NADPH οξειδασών (NOX) και διεγείρει την έκφραση της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD), καταλάσης και υπεροξειδασών γλουταθειόνης που είναι υπεύθυνα για την αντιοξειδωτική λειτουργία (Spanier G et al., 2009). Έτσι, η πρόσληψη από του στόματος θεραπεία με ρεσβερατρόλη οδηγεί σε ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειακή χάλαση. Σημειώνεται ότι η SIRT1 παριστά την πρωτεΐνη sirtuine-1 που μετέχει στην κυτταρική απόκριση σε φλεγμονώδη, μεταβολικά και οξειδωτικά στρεσογόνα ερεθίσματα, ενώ παράλληλα προάγει τη μιτοχονδριακή βιογένεση συμβάλλοντας στην υγιή γήρανση και μακροζωία.

Σε κλινική μελέτη, που περιελάμβανε 19 παχύσαρκους άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οριακή υπέρταση χωρίς θεραπεία, η ταχεία κατανάλωση ρεσβερατρόλης (30, 90 ή 270 mg) αυξάνει τη συγκέντρωση της ρεσβερατρόλης στο πλάσμα και προκαλεί διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας μέσω ροής (FMD) (Wong RH et al., 2010). Σύμφωνα με αυτό, φαίνεται ότι η ρεσβερατρόλη βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Η ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο χάλαση πιθανώς διαμεσολαβείται από διαφορετικούς διαύλους ιόντων στη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των Ca^{2+} (ασβέστιο)- ενεργοποιημένων μεγάλων διαύλων K^+ καλίου (BK_{Ca}) ή τασεο-εξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου (Campro-Toimil M et al., 2007). Τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια K^+ (K_v) των λείων μυών παίζουν σημαντικό ρόλο στη χαλάρωση των αγγείων που προκαλείται από τη ρεσβερατρόλη (Gojkovic-Bukarica L et al., 2008, Novakovic A et al., 2006, Novakovic A et al., 2006). Όλες οι μελέτες υποδηλώνουν επιλεκτικότητα ιστών και ειδών για την ρεσβερατρόλη.

Ρεσβερατρόλη και αντιοξειδωτική δράση

Η άμεση αντιοξειδωτική δράση της ρεσβερατρόλης δεν είναι εμφανής (Bradamante, et al., 2004). Στους καρδιαγγειακούς ιστούς, η ρεσβερατρόλη διεγείρει αντιοξειδωτικά ένζυμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η SIRT1 και ο παράγοντας Nrf2, ο οποίος σχετίζεται με τον πυρηνικό παράγοντα E2, έχουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Σε καλλιεργημένα ανθρώπινα στεφανιαία ενδοθηλιακά κύτταρα, η ρεσβερατρόλη προκάλεσε ανοδική ρύθμιση SOD2, η οποία μπορεί να «μπλοκαριστεί» με τη μεσολάβηση της SIRT1. Το Nrf2 είναι μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στη ρύθμιση του αριθμού των ενζύμων αποτοξίνωσης ROS. Η ρεσβερατρόλη αναστέλει την παραγωγή ROS (Li, et al., 2012). Η δράση του ενζύμου NADPH- οξειδάση, μειώνεται από τη ρεσβερατρόλη (Hsby, et al., 2007).

Ρεσβερατρόλη και αγγειακή φλεγμονή

Η ρεσβερατρόλη είναι μια ουσία με αντιφλεγμονώδη δράση. Ο κύριος μοριακός στόχος της ρεσβερατρόλης στα αγγεία είναι ένας οξειδοαναγωγικά ευαίσθητος μεταγραφικός πυρηνικός παράγοντας κάππα-B (NF- κβ), στον οποίον η ίδια επιδρά ανασταλτικά, μαζί με άλλους μηχανισμούς. Επιπλέον, εμποδίζει την μεταγραφή του NF-κβ. Η ανασταλτική δράση της ρεσβερατρόλης στον αναφερθέντα παράγοντα, μεσολαβείται από το SIRT1 (Yeung, et al., 2004).

Ακόμη, η ρεσβερατρόλη αναστέλλει την ενεργοποίηση των δραστικών μορφών οξυγόνου ROS-κβ, μειώνοντας τα επίπεδα H₂O₂, επίσης αναστέλλει την ενεργοποίηση των Ικβ κινασών (IKK). Οι κινάσες IKK ενεργοποιούν τον παράγοντα NF-κβ (Kundu, et al., 2006).

Αντιαιμοπεταλιακές επιδράσεις της ρεσβερατρόλης

Η ρεσβερατρόλη έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και αυτό έχει παρατηρηθεί σε απομονωμένα αιμοπετάλια από υγιή άτομα (Wang, et al., 2002).

Υπάρχει πειραματική μελέτη που περιέγραψε ότι η ρεσβερατρόλη είναι αποτελεσματική έναντι της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, οι τροφές που εμπεριέχουν ρεσβερατρόλη, μπορούν να προτείνονται σε άτομα που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος και εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Kirimlioglu, et al., 2008).

Ο μηχανισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης, δεν είναι απολύτως σαφής. Η ρεσβερατρόλη ενισχύει την παραγωγή NO ενδοθηλίου, το οποίο διαχέεται στα αιμοπετάλια και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων με την ενεργοποίηση της γουανυλοκυκλάσης και την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) (Wang, et al., 2002).

Επίσης, η ρεσβερατρόλη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης (COX-1), με την αναστολή της COX-1, να είναι μη αναστρέψιμη- μη ανταγωνιστική (Szweczuk, et al., 2004). Ωστόσο, οι Kundu, et al. (2006) περιέγραψαν ότι η ρεσβερατρόλη αναστέλλει τόσο την COX-1, όσο και την COX-2. Τέλος, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η ρεσβερατρόλη αναστέλλει τη σύνθεση θρομβοξάνης μέσω μιας οδού που περιλαμβάνει την p38 MAP (Mitogen Activated Protein) κίνηση (Shen, et al., 2007).

Ρεσβερατρόλη και αθηροσκλήρωση

Σε μια πειραματική μελέτη με κουνέλια σε υπερχοληστερολαιμική διαίτα, παρατηρήθηκε ότι η ρεσβερατρόλη είχε σημαντικές αντι-αθηρογενετικές επιδράσεις. Εξετάστηκαν και ποντίκια με ομόζυγη έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E (apoE knockout mice – apoE^{-/-}) υπό κανονική διατροφή. Παρατηρήθηκε λοιπόν, ότι η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης (ολική C) και της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C) στο πλάσμα, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης έναντι της ομάδας ελέγχου των ποντικών (Do, et al., 2008).

Ο μηχανισμός που εμπλέκεται στην αντί-αθηρογενετική δράση της ρεσβερατρόλης αφορά την αναστολή της αγγειακής φλεγμονής, την αναστολή στον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και την αναστολή του επαγόμενου, από την οξειδωμένη LDL, πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων.

Στην πραγματικότητα, η ρεσβερατρόλη στα θηλαστικά αναστέλει τον "μηχανιστικό στόχο της ραπαμυκίνης" (mTOR). Έτσι, οι παραπάνω μηχανισμοί προφανώς εμπλέκονται στη αντι-αθηρογενετική δράση της ρεσβερατρόλης (Brito, et al., 2009). Δεδομένου ότι το mTOR συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων (λευκά αιμοσφαίρια που ευθύνονται κατά βάση για την επίθεση σε μεταμοσχευμένα όργανα).

Ρεσβερατρόλη και διαβήτης

Η ρεσβερατρόλη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και προστατεύει τα β-κύτταρα του παγκρέατος από οξειδωτική βλάβη (Hambrock, et al., 2007). Ακόμη, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης σε περιοχές του ινσουλινώματος β-κυττάρων (Szkuldeski, 2007). Στην ανάπτυξη διαβήτη 2, ο πιο κρίσιμος παράγοντας είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χρήση της ρεσβερατρόλης ενεργοποιεί το SIRT1, το οποίο βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται (Sun, et al., 2007).

Σε μια μελέτη που έγινε σε 11 υγιή, παχύσαρκα άτομα που έλαβαν συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης (150 mg/d) για 30 ημέρες περίπου, παρατηρήθηκαν μεταβολικές αλλαγές. Η ρεσβερατρόλη μιμείται το θερμιδικό περιορισμό και μειώνει την περιεκτικότητα σε ενδοηπατικά λιπίδια, την γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος, τα τριγλυκερίδια, τους δείκτες φλεγμονής (Timmers, et al., 2011).

Ρεσβερατρόλη και καρδιά

Σύμφωνα με πολυάριθμες μελέτες σε ζώα οι προτεινόμενοι αντι-ισχαιμικοί μηχανισμοί της ρεσβερατρόλης, περιλαμβάνουν στεφανιαία αγγειοδιαστολή, αναστολή σχηματισμού αθηρώματος, μεταβολική προστασία, μείωση της βλάβης ισχαιμικής επαναιμάτωσης. Επίσης, η ρεσβερατρόλη (5μM/L) αναστέλει την ανάπτυξη καρδιακών ινοβλαστών που διεγείρονται από την αγγειοτενσίνη II, τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, τον μετασχηματικό αυξητικό παράγοντα β (TGF-β) που εντοπίζονται στην καρδιακή ίνωση και την καρδιακή ανεπάρκεια (Orie & Lecœur, 2007).

Οι Zheng, et al. (2005), κατέδειξαν την αντιαρρυθμική δράση της ρεσβερατρόλης. Στους θηλώδεις μύες της καρδιάς ενός ινδικού χοιριδίου, η ρεσβερατρόλη βράχυνε τη διάρκεια δυναμικού ενέργειας και μείωσε το ρυθμό εκπόλωσης της φάσης 0 και επιτάχυνε το ρυθμό επαναπόλωσης του δυναμικού. Αυτές οι επιδράσεις οφείλονται στην μειωμένη εισροή του ασβεστίου (Ca) και της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του.

Συμπερασματικά, σε πειραματικά μοντέλα (in vitro), σε πειραματόζωα καθώς και σε περιορισμένης κλίμακας κλινικές μελέτες η ρεσβερατρόλη παρέχει πολλά οφέλη για την υγεία (Bukarica, et al., 2013).

Βιβλιογραφία

1. Arichi H, Kimura Y, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982; 30(5): 1766- 1770.
2. Bradamante S, Barengi L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22(5): 169–188.
3. Brito PM, Devillard R, Nègre-Salvayre A, Almeida LM, Dinis TC, Salvayre R, et al. Resveratrol inhibits the mTOR mitogenic signaling evoked by oxidized LDL in smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2009; 205(1): 126-134.
4. Campos-Toimil M, Elíes J, Alvarez E, Verde I, Orallo F. Effects of trans- and cis-resveratrol on Ca²⁺ handling in A7r5 vascular myocytes. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 91-99.
5. Cote C.D., Rasmussen B.A., Duca F.A., Zadeh-Tahmasebi M., Baur J.A., Daljeet M., Breen D.M., Filippi B.M., Lam T.K. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network. *Nat. Med.* 2015;21:498–505.
6. Cvejic JM, Djekic SV, Petrovic AV, Atanackovic MT, Jovic SM, Brceski ID, et al. Determination of trans- and cis-resveratrol in Serbian commercial wines. *J Chromatogr Sci* 2010; 48(3): 229-234.
7. Do GM, Kwon EY, Kim HJ, Jeon SM, Ha TY, Park T, et al. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374(1): 55-59.
8. Dudley J, Das S, Mukherjee S, Das DK. Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose. *J Nutr Biochem* 2009; 20(6): 443-452.
9. Gojkovic-Bukarica L, Novakovic A, Kanjuh V, Bumbasirevic M, Lesic A, Heinle H. A role of ion channels in the endothelium-independent relaxation of rat mesenteric artery induced by resveratrol. *J Pharmacol Sci* 2008; 108(1): 124-130.
10. Hambrock A, de Oliveira Franz CB, Hiller S, Grenz A, Ackermann S, Schulze DU, et al. Resveratrol binds to the sulfonylurea receptor (SUR) and induces apoptosis in a SUR subtype-specific manner. *J Biol Chem* 2007; 282: 3347–3356.
11. Hshu YC, Wang JS, Chen JK. Resveratrol attenuates oxLDL- stimulated NADPH oxidase activity and protects endothelial cells from oxidative functional damages. *J Appl Physiol* 2007; 102(4): 1520-1527.

12. Kirimlioglu V, Sozen H, Turkoglu S, Haberal M. Protective effect of resveratrol, a red wine constituent polyphenol, on rats subjected to portal vein thrombosis. *Transplant Proc* 2008; 40(1): 290-292.
13. Kundu JK, Shin YK, Kim SH, Surh YJ. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF-kappaB in mouse skin by blocking IkappaB kinase activity. *Carcinogenesis* 2006; 27(7): 1465-1474.
14. Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide* 2012; 26(2): 102-110.
15. Mukherjee S, Dudley JI, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response* 2010; 8(4): 478-500.
16. Novakovic A, Gojkovic-Bukarica L, Kanjuh V, Heinle H. Potassium channels-mediated vasorelaxation of rat aorta induced by resveratrol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(5): 360-364.
17. Novakovic A, Gojkovic-Bukarica L, Peric M, Nezic D, Djukanovic B, et. The mechanism of endothelium-independent relaxation induced by the wine polyphenol resveratrol in human internal mammary artery. *J Pharmacol Sci* 2006; 101(1): 85-90.
18. Opie LH, Leceur S. The red wine hypothesis: from concept to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007; 28(14): 1683-1693.
19. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339(8808): 1523-1526.
20. Shen MY, Hsiao G, Liu CL, Fong TH, Lin KH, Chou DS, et al. Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP. *Br J Haematol* 2007; 139(3): 475-485.
21. Soleas GJ, Angelini M, Grass L, Diamandis EP, Goldberg DM. Absorption of trans-resveratrol in rats. *Methods Enzymol* 2001; 335: 145-154.
22. Spanier G, Xu H, Xia N, Tobias S, Deng S, Wojnowski L, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl 4): 111-116.
23. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, Zhai Q. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* 2007; 6(4): 307-319.
24. Szkudelski T. Resveratrol-induced inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets: evidence for pivotal role of metabolic disturbances. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(4): E901-907.
25. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol

- supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab* 2011; 14(5): 612-622.
26. Vastano BC, Chen Y, Zhu N, Ho CT, Zhou Z, Rosen RT. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. *J Agric Food Chem* 2000; 48(2): 253-256.
27. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 9-15.
28. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K, Xu Y, Wu JM. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med* 2002; 9(1): 77-79.
29. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 21(11): 851-856.
30. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 2004; 23(12): 2369-2380.
31. Zheng L, Zhang LP, Ma HJ, Wang C, Ming L, Wang QS. Resveraatrol reduces free calcium concentration in rat ventricular myocytes. *A Physiol Sin* 2005; 57(5): 599-604.

Health Benefits of Resveratrol

**Dimitrios Chaniotis, Lydia Loulaki, Emi Moutso,
Fragkiskos Chaniotis**

Department of Biomedical Sciences, School of Health & Care Sciences, University of
West Attica

Corresponding author: Prof. Dimitrios Chaniotis, MD, PhD, FESC

Head of the Department of Biomedical Sciences

Director of the Laboratory “Anatomy, Pathology & Physiology – Nutrition”.

University of West Attica, Athens, Greece,

ε-mail: dchaniotis@uniwa.gr

Abstract

Resveratrol is present in many types of ingredients that we consume every day. It is a natural substance that has antioxidant and cardiovascular protective effects, as well as anti-cancer and anti-inflammatory actions. Its benefits and its effectiveness in the various body systems are proven by various studies that have been conducted.

Key words: phytotherapy, stilbenes, risk assessment, cardiovascular disease, nutrition