



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

The Effects of Resveratrol in Chronic Diseases

Resveratrolün Kronik Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Betül Tuba BAŞKURT¹, Solmaz Ece YILMAZ²^{1,2} Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Received 21 Ağustos 2023

Accepted 4 Aralık 2023

Published Online 30 Nisan 2024

Article Code CPHS2023-5(1)-2

Keywords

antiinflammatories
anti-oxidants
dietary supplement
3,5,4'-Trihidroksistilben

Anahtar kelimeler

antiinflatuarlar
antioksidanlar
besin takviyesi,
3,5,4'-Trihidroksistilben

Corresponding Author

Betül Tuba Başkurt
betultubabaskurt@gmail.com

ORCID

BT BAŞKURT
0009-0002-4915-402X

SE YILMAZ
0000-0002-7133-7079

Abstract

Resveratrol is a nutraceutical with various therapeutic benefits in the body. It is known to be found in many plants. It is found in different concentrations in plants such as grape, mulberry, strawberry and peanut etc. It is a secondary metabolite synthesized by exposure of plants to conditions such as ultraviolet, injury and fungi in order to synthesize resveratrol. A lot of research made on resveratrol has shown that it regulates the immune system and provides benefits against chronic diseases. It has also shown that it protects the body against oxidative stress in cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases, thus preventing the formation of oxidative stress and preventing the formation and development of inflammation. Furthermore resveratrol intake has an effect on glucose metabolism and fat metabolism. Thus, it is thought that it can form a defense against the development of obesity. Resveratrol also has effects on apoptosis, mitochondrial biogenesis, anti-oxidant system and enzymes, glucose and lipid metabolism, and inflammatory cytokines that play a role in cellular processes. In addition, it has been observed that it has anti-tumor properties, regulates blood sugar, protects heart and nerve cells, and has anti-adipogenic activity. According to information obtained in experiments, glucose and lipid metabolism, blood pressure, fat mass, inflammation and oxidative stress associated with metabolic syndrome are regulated by resveratrol intake. To conclude, in this review, it was aimed to evaluate the studies on potential effects of resveratrol on health and its role in the prevention and treatment of chronic diseases.

Öz

Resveratrol, vücutta çeşitli terapötik faydaları bulunan bir nutrasötiktir. Çok sayıda bitkide bulunduğu bilinmektedir. Özellikle üzüm, dut, çilek ve yer fıstığı gibi besinlerde farklı konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Resveratrol bitkilerin ultraviyole, yaralanma ve mantar gibi durumlara maruz kalması sonucu, sentezlenen ikincil metabolittir. Resveratrol üzerine yapılan araştırmaların sonucunda; immun sistemi düzenlediği, kronik hastalıklara karşı fayda sağladığı gözlenmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklarda vücudu oksijen stresine karşı koruduğu, oksidatif stres oluşumunu engellediği, inflamasyon oluşumunu ve gelişimini engellediği gözlenmiştir. Resveratrol alımının, glikoz metabolizması ve yağ metabolizması üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle obezite gelişimine karşı vücutta etkili olabileceği düşünülmektedir. Resveratrolün hücrede rol oynayan apoptoz, mitokondriyal biyogenez, anti-oksidan sistem ve enzimler, glikoz ve lipid metabolizması ve inflamatuvar sitokinler üzerine de etkileri bulunmaktadır. Bunların yanında anti-tümör özellik gösterdiği, kan şekerini regüle ettiği, kalp ve sinir hücrelerini koruduğu, anti-adipojenik faaliyet gösterdiği yapılan araştırmalarda gözlenmiştir. Metabolik sendromla ilişkili glikoz ve lipid metabolizması, kan basıncı, yağ kütlesi, inflamasyon ve oksidatif stresin resveratrol alımıyla regüle edildiği yapılan deneylerde elde edilmiştir. Bu derlemede, resveratrolün sağlık üzerine potansiyel etki mekanizmaları ile kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolü üzerine yapılan araştırmaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

To cite this article:

Başkurt BT, Yılmaz SE. The Effects of Resveratrol in Chronic Diseases. Curr Perspect Health Sci. 2024;5(1):6-14.

GİRİŞ

Stephen L. Defelice tarafından 1989 yılında nutrasötik terimi ilk defa kullanılmaya başlandı. L. Defelice yaptığı bir röportajında, nutrasötikleri "hastalığın önlenmesi ve tedavisi de dahil olmak üzere tıbbi veya sağlık yararı sağlayan bir gıda veya gıda parçası" olarak tanımlamıştır. Ayrıca fonksiyonel gıda olarak da isimlendirilmektedir. Nutrasötikler, sağlığın iyileştirilmesi dahil olmak üzere hastalık risk gelişimini önleyen veya azaltan gıda parçalarıdır. En fazla kullanılan nutrasötikler, meyve ve sebzelerden elde edilmektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet, kanser ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı koruma sağladığı ve anti-oksidan veya anti-inflamatuvar özellik gösterdiği gözlenmiştir (1,2). Nutrasötik bileşenler; kimyasal yapı, etki mekanizması ve gıda kaynaklarına göre (bitkisel/hayvansal) kendi içinde dallanmalar göstermektedir (3). Bir nutrasötik bileşen olan resveratrol ilk kez 1930'ların sonunda Takaoka tarafından *Veratrum grandiflorum*dan elde edilmiştir. Resveratrolün 70'ten fazla bitki türünde bulunduğu özellikle yer fıstığı, çilek, üzüm, çay, fındık, nar, yaban mersini, bitter çikolata ve kırmızı şarapta farklı konsantrasyonlarda olduğu gözlenmiştir. Bu besinler arasında en yüksek konsantrasyona sahip olan kırmızı üzümün kabuk kısmıdır (4). Resveratrol (3,4,5-trihidroksi stilben); stres, yaralanma, ultraviyole ışınları, mantar vb. olaylar sonucunda çeşitli bitkilerin fenilpropanoid yoluyla ürettiği bir polifenoldür. Bundan ötürü ikincil bir metabolit ürünüdür (5). Resveratrol anti-oksidan, anti-trombosit, anti-inflamatuvar, anti-hiperlipidemik, immün sistemi düzenleyen ve anti-kanserojen özellikleri bulunan tedavi edici fayda sağlayan bir polifenoldür. Ek olarak resveratrolün, pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezi ve gen ekspresyonunu etkileyerek bağışıklığı arttırdığı, moleküler düzeyde ise; sirtuin, adenosin monofosfat kinaz, inflamatuvar sitokinler, anti-oksidan enzimler, glukoneogenez, apoptoz, lipid metabolizması gibi hücresel süreçleri etkilediği görülmüştür. Resveratrolün insan serebrovasküler fonksiyonlarını koruyabildiği, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonu ve yeni vasküler ağların oluşumu yoluyla in vitro anjiyogenezi düzenleyebildiği ve insan bağışıklık hücrelerini uyarabildiği gözlenmiştir. Özellikle endotel fonksiyonu iyileştirebildiği, reaktif oksijen türlerini temizleyebildiği, inflamasyonu azaltabildiği, trombosit kümelenmesini (agregasyonunu) engelleyebildiği ve lipid metabolizmasının düzenleyerek kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı saptanmıştır (6). Resveratrolün metabolizmasından bağırsak mikrobiyotasının sorumlu olduğu bilinmektedir. Resveratrol, bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilir ve biyoyararlanımı artırılır.

Ayrıca resveratrol, bağırsak mikrobiyomu içerisinde hareket ederek kardiyoprotektif etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, resveratrolün bağırsak mikrobiyal bütünlüğü regüle ettiği gözlenmiştir (11,12).

Bu derlemede, resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, obezite, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, metabolik sendrom başta olmak üzere kronik hastalıklar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Resveratrolün Kronik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler hastalık: Anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif özelliklerinin bulunması, resveratrolün kardiyovasküler sağlığı iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Bu yüzden yaygın bulunan kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için kapsamlı şekilde araştırmalara tabi tutulmuştur (13). Üzüm çekirdeği ekstresinde bulunan resveratrol, yeşil çay ve kersetin gibi fitokimyasalların diyastolik kan basıncını azaltabildiği gözlenmiştir (14). Bu nedenle resveratrol alımının hipertansiyon tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalık riski taşıyan hastalara verilen resveratrol takviyesinin ise, inflamatuvar ve fibrinolitik durumu iyileştirdiği gözlenmiştir (13). Klinik öncesi yapılan araştırma sonucuna göre, resveratrolün plazma trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerini azalttığı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerini artırarak kolesterol metabolizmasını regüle ettiği gözlenmiştir (15). Resveratrolün anti-oksidan özellikte bulunması LDL oksidasyonunda azalmaya ve bazı endojen anti-oksidan sistemlerinin baskılanmasına neden olmaktadır (17). Düz kas hücre göçünün inhibe olması, resveratrolün anti-aterojenik etkisine katkı sağlamıştır (16). Fareler üzerine yapılan bir çalışmada, endotoksin kaynaklı miyokard hasarını azalttığı ve sepsisten kaynaklı kardiyomiyopatiyi önlediği gözlenmiştir (17). Randomize klinik çalışmanın meta-analiz sonucunda, resveratrol alımının total kolesterolü, HDL ve LDL kolesterol seviyelerini etkilemediği fakat trigliserit seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir (18). Dolinsky ve ark. tarafından yapılan çalışmada, iki hipertansif sıçan ve anjiyotensin 2 ile enjekte olmuş farelerde yüksek doz resveratrol takviyesinin, kan basıncını azalttığı ve kardiyak hipertrofiyi önlediği görülmüştür (19). Yapılan bir çalışmada 6,5 ay boyunca hipertansif sıçanlara uygulanan resveratrol takviyesinin kan basıncını düşürmede etkili olmadığı fakat kan basıncını düşüren bir ajan olan hidralazin ile verildiğinde sinerjik bir etki oluşturduğu gözlenmiştir (17).

İskemik ya da iskemik olmayan kalp yetmezliği görülen çok sayıda hayvan deneyinde, resveratrol alımının sürvi oranını uzattığı, sistolik ve diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği, atriyal ve sol ventrikülü yenilediği, hemodinamiyi ve kardiyak enerjiyi iyileştirdiği gözlenmiştir (20,21). İnme hastalarına resveratrol takviyesinin ise, beyin-kan akışını arttırdığı gözlenmiştir. Klinik öncesi yapılan araştırmada, resveratrol alımının iskemi sonrası gerçekleşen miyokardiyal reperfüzyonun etkilerine karşı bir koruma sağladığı ve bunu yaparken enfarktüs alanını ve aritmi semptomlarını azalttığı gözlenmiştir (17).

Nörodejeneratif hastalık: Merkezi sinir sisteminde, oksidatif ve inflamatuvar hasar sonucu alzheimer ve inme gibi nörodejeneratif hastalıkların meydana geldiği düşünülmektedir. Bu yüzden resveratrolün, güçlü anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar özelliğinin bulunması, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde terapötik etki göstereceği hipotezinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ayrıca resveratrolün, nörodejeneratif bozuklukların başlangıcında bulunan metabolik düzenleyicilerin aktivitelerini regüle ettiği bilinmektedir (13). Resveratrolün bilişsel sürecin gerilemesini önlediğiyle ilgili araştırmalara örnek olarak; başlangıç seviyesiyle orta dereceli alzheimer hastalarına 52 hafta boyunca verilen 1 g/gün resveratrolün, yapılan mental muayenede yaşa bağlı olarak ilerleyen süreci azalttığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, obez olan yetişkin bireylerin 26 hafta boyunca 200 mg/gün resveratrol alımının bellek çalışmasını iyileştirdiği, hafızayı arttırdığı ve fonksiyonel hipokampal bağlantıda artışa neden olduğu gözlenmiştir. Resveratrol alımının, anti-inflamatuvar etkisinden dolayı hem periferde hem de beyinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azalttığı gözlenmiştir (7). Resveratrolün, parkinsona karşı en önemli etkisinin oksidatif stresi azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü resveratrolün ROS'un oluşması sonucu meydana gelen deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı, LDL peroksidasyonu vb. oluşumlara neden olabilecek serbest radikalleri önleyebilmekte ve vücuttaki oksidatif stresi azaltmaktadır. Ayrıca resveratrol protein ve gen ekspresyonunu düzenleyerek ROS üretimini engellemekte ve anti-oksidatif enzimlerin aktivitesini veya salınımını artırarak nitrik oksit sentaz gibi diğer ROS üreten enzimlerin salınımını azaltabilmektedir (22). Resveratrolün lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan mikroglyal aktivasyonu ve pro-inflamatuvar faktörlerin üretimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu nedenle resveratrol takviyesinin, inflamasyonla ilişkisi olan nörolojik, nöropsikiyatrik hastalıkların ve özellikle de psikolojik bozuklukların tedavilerinde önemli bir yer

tutacağı düşünülmektedir (23). Yapılan bir çalışmada, resveratrol alımının amyotrofik lateral skleroz (ALS) farelerinde sürviyi uzattığı ve motor performansı arttırdığı gözlenmiştir (9). Hafif kilolu/obez şizofreni hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, 200 mg/gün resveratrol takviyesinin 18-65 yaş arası on dokuz erkekte bel çevresini, vücut ağırlığını, kan glikoz ve total kolesterolü etkilemediği fakat lipit ve lipoprotein metabolizmasını olumlu olarak etkilediği gözlenmiştir (24). Ayrıca resveratrol takviyesinin hafıza performansı üzerindeki etkisini inceleyebilmek için yapılan bir çalışmada, 50-75 yaş arası 23 sağlıklı birey üzerinde yirmi altı hafta boyunca 200 mg/gün resveratrol takviyesinin, hipokampusu etki ettiği gözlenmiştir. Ek olarak hemogloblin A1c (HbA1c), leptin ve vücut yağını azalttığı tespit edilmiştir (5).

Kanser: In vivo ve in vitro çalışmalar resveratrolün, tümör hücrelerinin çoğalmasına neden olan pro-inflamatuvar maddeleri hedef aldığı ve böylece inflamasyonu azalttığı, tümörjenезi önlediğini göstermektedir (13,25). Ayrıca VEGF salınımını engellediği ve bu yüzden anti-kanser etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Resveratrolün, meme kanseri hücrelerinden elde edilen kanser kök hücrelerin çoğalmasını baskıladığı görülmüştür. Ayrıca resveratrolün, meme kanseri hücrelerini azalttığı gözlenmiştir (26). Yedi haftalık dişi farelere, kolon kanseri oluşumundan sorumlu hücreler enjekte edilmiş ve tümör oluşumu başladıktan on beş gün sonra farelere üç hafta sürecek şekilde 150 mg/kg resveratrol ve 500 mg/kg kurkumin oral sondayla verilmiştir. Deneyin sonucunda, resveratrolün kolon kanseri hücre büyümesini engellediği gözlenmiştir (27,28). Beş haftalık farelere, yirmi üç hafta boyunca resveratrol tedavisi uygulanmış ve sonrasında farelerin ürogenital yollarında tümör oluşumu incelenmiştir. Resveratrol ile beslenen farelerin kontrol grubu farelerine göre, farklılaşmış tümörlerin yüzdesinin azaldığı ve tümör ilerlemesinin yavaşladığı gözlenmiştir (28). Farelerde resveratrol alımının, cilt kanserinin gelişmesini önlediği ve karsinogenezin tüm basamaklarında etkili olduğu görülmüştür. Fareler üzerine cilt karsinogenez deneyinde, resveratrolün anti-oksidan özelliği sayesinde tümör gelişimini önlediği düşünülmektedir. Ayrıca resveratrol tedavisinin, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) seviyelerini düzenlediği görülmüştür. Resveratrolün ciltteki hidrojen peroksit (H₂O₂) ve lipit peroksidasyonunda azalmayı sağladığı belirlenmiştir (29). Resveratrol alımının pankreas kanseri hücrelerinin çoğalmasını ve metastaz oluşumunu engellediği, apoptozu ise başlattığı gözlenmiştir.

Ayrıca resveratrol takviyesinin, pankreas kanseri hücrelerini ilaca duyarlı hale getirebileceği (kemosensitize) ve diyabet üzerine etki edebileceği düşünülmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, resveratrol takviyesinin pankreas inhibitörü üzerine kanserin çoğalmasını ve gelişimini inhibe ettiği görülmüştür (26). Pankreas kanseri üzerine yapılan bir in vivo deneyde, pankreas tümör ksenograft oluşumunu sağlamak için 6 ile 8 haftalık farelere insan pankreas karsinom hücreleri enjekte edilmiş ve resveratrol tedavisinin dozuna bağlı olarak tümör boyutunu, sayısını azalttığı ve inflamatuvar enzimlerin aktivitesini engellediği gözlenmiştir (28).

Diyabet: Hayvan çalışmaları sonucunda, resveratrolün glisemik kontrol sağladığı ve anti-oksidan etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (13,30). Aynı zamanda iskelet kası ve insülin duyarlılığına etki ederek glikoliz oluşumunu etkilemektedir. Bu nedenle diyabette önemli etken olan iskelet kası ve insülin duyarlılığının azalmasının önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (26). Bhatt ve ark. tarafından yapılan araştırmada, 3 ay boyunca günlük olarak resveratrol takviyesi, HbA1c seviyesini, sistolik kan basıncını, toplam kolesterol ve toplam protein miktarını azaltarak glisemik kontrolü düzenlediği gözlenmiştir (31). Kemirgenler üzerine yapılan bir deneyde, resveratrol takviyesinin insülini uyaran peptidi (GLP-1) yükselttiği ve glisemiyi düşürdüğü gözlenmiştir. Fakat yapılan çalışma, insanlar üzerinde denendiğinde resveratrol alımının GLP-1 seviyesindeki salınımda, glisemik kontrolde, mide boşalmasındaki sürede, vücut ağırlığında ya da enerji alımı üzerine hiçbir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda resveratrol takviyesinin diyabet üzerindeki etkinliğinin belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır (32). Bozulmuş glikoz toleranslı yaşlı hastalar üzerine uygulanan resveratrol takviyesinin, açlık plazma glukoz seviyesi üzerine herhangi bir değişikliğin olmadığı fakat post-prandiyal glikoz seviyesini geciktirdiği, yemek sonrası salınan insülin seviyesini düşürdüğü ve insülin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (13). Toplam 11 randomize kontrollü klinik bir çalışmanın meta-analizi sonucunda, resveratrol takviyesinin diyabetik hastalarda glikoz regülasyonu sağladığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği fakat kontrol grubunda herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir. İnsüline karşı direnci olan diyabetik erkek hastalara 4 hafta boyunca günde 2x5 mg resveratrol takviyesinin, oksidatif stres uyarımları azalttığı gözlenmiştir. Diğer hipoglisemi ilaçlarıyla birlikte 3 ay boyunca günde 250 mg resveratrol takviyesinin, glisemik kontrolü sağladığı ve ayrıca tek başına hipoglisemi ilaçlarıyla kıyaslandığında, sistolik kan basıncını, HbA1c

seviyesini ve total kolesterolü düşürdüğü gözlenmiştir (33). Tıp 2 diyabetli 283 deneye kapsayan bir meta-analize göre, yüksek doz resveratrol (≥ 100 mg/gün) alımının açlık plazma glikoz değerini iyileştirdiği gözlenmiştir (8).

Obezite: Hayvan ve in vitro ortamda yapılan deneyde, resveratrol alımının obezitenin nedeni olduğu komorbid durumlara karşı koruma sağlayacağı düşünülmektedir. Rhesus maymunları üzerinde yapılan çalışmada, iki yıl boyunca yüksek kalorili beslenen maymunlara resveratrol takviyesinin adipoz dokunun hacmini azalttığı gözlenmiştir (34). Obez erkekler üzerine yapılan bir çalışmada, 30 gün boyunca günde 150 mg resveratrol uygulamasının abdominal subkutan adipositlerin hacimlerinde azalmaya neden olduğu ve adipoz doku hücrelerinde farklılıklar oluştuğu gözlenmiştir (35). Yapılan başka bir çalışmada, resveratrolün, serum inflamatuvar belirteçleri, lipolizi, plazma yağ asit seviyelerini ve gliserol seviyesini azalttığı ve bunlarla sınırlı olmamak üzere metabolik olaylarda olumlu gelişmelerin yaşandığı gözlenmiştir (10). İnsan adiposit hücre modelinde, düşük miktarda resveratrolün anti-lipolitik etki gösterdiği gözlenmiştir (36). Yapılan insan ve hayvan çalışmasında, resveratrol alımının adiposit hücrelerde lipolitik aktivite gösterdiği gözlenmiştir (37,38). Yüksek düzey resveratrol alımının ise enerji kullanımında, yağ dokusu içeriğinde ve metabolik süreçler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (39). Yapılan araştırmalara göre, resveratrolün doza bağlı olmak koşuluyla vücut ağırlığını, hepatik yağ birikimini ve adipoz doku ağırlıklarını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca glikoz dengesinin iyileşmesinde rol oynadığı gözlenmiştir (40,41). Resveratrolün obeziteyle ilişkili enerji kullanımı, yağ oksidasyonu, plazma lipid profili, glikoz dengesi ve inflamasyon üzerine etkilerini inceleyebilmek için Timmers ve ark. tarafından yapılan klinik bir çalışmada, 30 gün boyunca alınan resveratrol takviyesinin, kalori kısıtlanmasında görülen metabolik etkilere benzer etki gösterdiği gözlenmiştir (insülin, insülin direnci (HOMO-IR), leptin, glikoz ve lipid profillerinde (trigliserit, gliserol) olumlu etkilere rastlanılmıştır (40,65). Yüksek kalorili diyetle beslenen farelerde, diyetle resveratrol alımının sürviyi uzattığı ve motor fonksiyonları iyileştirdiği gözlenmiştir (42).

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (NAFLD): Yapılan çalışmalara göre, resveratrolün inflamasyonu azalttığı, sirtuin 1'i aktive ettiği ve kalori kısıtlaması sonucu meydana gelen etkilere benzer etkiler göstererek, birçok kişi tarafından NAFLD için potansiyel bir tedavi ajanı olarak kullanılabilirliği varsayılmaktadır (43).

Hastalara üç ay boyunca günlük 300 mg resveratrol takviyesinin karaciğer enzimleri olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde azalmaya, lipid metabolizmasında artışa, inflamasyon ve glukoz seviyelerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (44). Fakat resveratrol dozun artırılması durumunda herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür (43). Chachay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bazı hastalara 8 hafta boyunca 3000 mg/gün resveratrol takviyesi verilirken Heebøll ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, hastalara 6 ay boyunca 1500 mg/gün resveratrol takviyesi verilmiştir. Her iki grupta da ALT-AST seviyeleri, lipid profillerinde ve alkolik olmayan karaciğer yağlanmasıyla sorumlu olan genlerin ekspresyonu arasında bir farkın olmadığı görülmüştür (43,45). Alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan hastalara 12 hafta boyunca 500 mg resveratrol takviyesinin inflamatuvar uyaranları ve hepatoselüler apoptozu azalttığı gözlenmiştir (33). Alkolik olmayan karaciğer yağlanması bulunan bir fare deneyinde, resveratrol alımının transaminazları, total bilirubini, toplam kolesterol, LDL kolesterol, glisemi ve insülinemi gibi glikolipidik metabolizma etkilerini tersine çevirdiği gözlenmiştir (46). Ayrıca yüksek yağlı diyetle beslenen bir fare deneyinde, resveratrolün yağ asidi β -oksidasyonunu arttırdığı ve lipogenezi azaltarak karaciğerde yağ birikimini engellediği gözlenmiştir (47). Alkolik olmayan karaciğer yağlanması üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, resveratrolün plasebo grubuna göre AST, glikozu ve LDL seviyelerini önemli derecede azalttığı gözlenmiştir (44). Ayrıca NAFLD'li 50 hasta üzerine, 12 hafta boyunca 500 mg resveratrol takviyesinin ALT ve hepatik steatozu plasebo grubuna göre önemli derecede azalttığı gözlenmiştir (48). Toplamda 11 katılımcıyı kapsayan çift kör çapraz bir çalışmaya göre, 30 gün boyunca 150 mg resveratrol alımının, karaciğer transaminazlarının ve karaciğer yağının azaltılmasında etkili olduğu gözlenmiştir (49). Katılımcı sayısının 24 olduğu bir çalışmada, 4 hafta boyunca 1,5 g resveratrol alımının, karaciğer yağ içeriğinde ve transaminaz seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (50).

Tiroit hastalıkları: Anti-oksidan etkiye sahip olan resveratrol, serbest radikal temizleyicisidir. Bu yüzden otoimmün tiroitit ve hipertiroidizm gibi hidrojen peroksit ve radikal oksijen türlerinin artmış olduğu tiroit hastalıklarında etkili olabileceği öngörülmektedir. Resveratrol tiroit stimulan hormonu (TSH) regüle ederek, iyot tutulumu sağlamaktadır. Aynı zamanda tiroisitler üzerine proliferasyon etkisi bulunmuştur. Resveratrol alımının, tümör protein 53 (TP53) fonksiyonunu ve fosforilasyonunu artırarak tiroit kanseri hücrelerinin proliferasyonunu engelleyebileceği

düşünülmektedir (51). Resveratrolün, tiroidin büyümesi ve işlevi üzerindeki etkisine dair çok az araştırma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaya göre, resveratrolün anti-proliferatif etkilere sahip olmasından ötürü, tiroit kanseri hücreleri üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Ayrıca resveratrol, anaplastik tiroit kanseri hücre dizilerinin yeniden farklılaşmasını ve tiroide özgü bazı genlerin regülasyonunu sağladığı gözlenmiştir (52).

Polikistik over sendromu (PKOS): Resveratrol takviyesinin, yumurtalık rezervi azalmasında ve PKOS'un komplikasyonu olan infertilitenin tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaya göre, rahimde endometriyal dokudaki anti-desiduojenik fonksiyon sebebiyle resveratrol takviyesinin, luteal faz ve hamilelik dönemlerinde alınmaması gerekmektedir. Asiste üreme teknolojileri uygulamalarında, resveratrol tedavisinin gebelik oranının azalmasına neden olduğu gözlenmiştir. Polikistik over sendromlu sıçanlarda 5-6 haftalık resveratrol tedavisinin insülin duyarlılığını iyileştiremediği, yağ kütlesi, adiposit boyutu ve genital döngüsü üzerinde ise etkisinin olmadığı gözlenmiştir (53). Yapılan çalışmada, resveratrolün oosit sayısını arttırdığı ve atretik folikül sayısını azalttığı gözlenmiştir (54). Toplam 78 hastayı kapsayan bir çalışmada, 3 ay boyunca günlük 1000 mg resveratrol takviyesi verildi. Çalışmanın sonucunda resveratrol alan kadınların plasebo grubuna göre düzenli regl görme oranlarında artış olduğu ve saç dökülmesinde azalma olduğu gözlenmiştir (55). Polikistik over sendromlu 8 kilolu hastaya, 12 hafta boyunca resveratrol ve alfa-lipoik asit ile D, B vitamini ve folik asit içeren galenik preparat karışımı verildi. Tedavi sonrası hastalarda beden kütle indeksi (BKİ), antropometri ve biyoimpedans değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (56). Bahramrezaie ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, resveratrolün granüloza hücrelerini etkileyerek spesifik genlerin salınımını arttırdığı ve bazı seks hormonlarının plazma seviyelerini değiştirerek PKOS semptomlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (57). Yapılan başka bir çalışmada, resveratrol alımının yumurtalık ve adrenal androjenleri etkilediği ve PKOS semptomlarını iyileştirdiği gözlenmiştir. Ayrıca adet döngüsünü ve saç dökülmesinde de etkili olduğu gözlenmiştir (58).

Metabolik sendrom (MetS): En çok araştırılan resveratrol türevlerinden biri olan piecid, resveratrol'den daha fazla biyoyararlanım, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar aktivite göstermektedir. Resveratrol ile moleküler hedeflerin (sirtuin 1, nükleer faktör $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) gibi) birçoğunu regüle etmektedir. Bu nedenle, metabolik sendrom üzerine potansiyel yararlı etkileri olabileceği varsayılmaktadır (11).

Yapılan *in vivo* çalışmada, piceid tedavisinin dislipidemi, yağlanmayı ve insülin direncini azalttığı gözlenmiştir (59). Resveratrolün diğer bir metaboliti olan stilbenoid türevli piceatannolün yağ asitlerinden kaynaklı oluşan inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı, böylece hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direnci semptomlarını hafiflettiği gözlenmiştir. Yapılan araştırma sonucunda, bağırsak bakterileri tarafından üretilen resveratrol metabolitlerinin metabolik sendrom üzerinde etkili olabileceği gözlenmiştir (60). Resveratrolün, bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyotada oluşan kısa zincirli yağ asitlerini ve intralüminal lipidleri etkileyebileceği gözlenmiştir. Bu yüzden metabolik sendromun semptomları hafifletebileceği düşünülmektedir. Ayrıca resveratrolün, mitokondriyal fonksiyonu regüle ettiği ve böylece mitokondriyal fizyolojide değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (61). Metabolik sendrom tanılı yirmi dört hasta üzerinde yapılan klinik bir çalışmada, resveratrol alımının yağ kütesini, BKİ, bel çevresini azalttığı ve total insülin salınımını düşürdüğü gözlenmiştir (62). Metabolik sendromlu orta yaşlı erkekler üzerine yapılan bir çalışmada, 4 ay boyunca resveratrol tedavisinin kan, kas ve yağ dokusundaki sülfatlanmış androjen öncüllerini azalttığı ve bu metabolitlerin idrardaki miktarının arttığı gözlenmiştir (61). Metabolik sendromlu 727 kişiyi kapsayan bir meta-analiz sonucuna göre, resveratrol alımının bel çevresini azalttığı ve alkalın fosfataz, C-reaktif protein ve yağsız kütleyi arttırdığı gözlenmiştir (63). Resveratrol, SOD ve GPx gibi bazı antioksidan enzimlerin etkinliği arttırarak anti-oksidan savunma oluşturur. Resveratrol tarafından oluşturulan bu anti-oksidan savunma, moleküler hedefleri (östrojen reseptör alfa (ER- α) ve nükleer faktör eritroid 2 (Nrf-2)) etkiler. Bu durum metabolik sendromla ilgili bozuklukların önlenmesinde fayda sağlamaktadır. İçerisinde 681 deneği bulunduran, 21 çalışmanın sistematik analizi sonucunda günlük resveratrol tüketiminin (≥ 300 mg/gün) obez deneklerin plazma total kolesterolünü, glikoz seviyesini ve kan basıncını önemli miktarda düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca günlük resveratrol alımının kardiyovasküler hastalıklara karşı da koruma sağladığı gözlenmiştir (8). Metabolik sendromlu sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde, resveratrol ve kuersetin alımının, vücut ağırlığını ve karın içi yağ miktarını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca leptin ve adiponektin seviyesini regüle ettiği gözlenmiştir (64).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde konuyla ilişkili yapılan araştırmalar incelendiğinde, resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, obezite, alkolik olmayan karaciğer yağlanması, metabolik sendrom başta olmak üzere kronik hastalıklar üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca anti-oksidan aktivite göstermesi vücudu oksidatif strese karşı koruduğu ve böylece oluşmuş veya oluşabilecek potansiyeldeki hastalıkların gelişmesini yavaşlattığı veya vücudu hastalıklara karşı koruduğu gözlenmiştir. Ayrıca hücrel ve metabolik süreçleri regüle etmesi birçok kronik hastalığın prognozunu olumlu olarak etkilemektedir. Resveratrolün kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, obezite ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması üzerine olumlu etkileri olabileceğine dair araştırmalar bulunsa da yapılan klinik çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bu nedenle konuya ilişkin yetersiz verinin bulunması, daha fazla klinik çalışmaya gereksinimi ortaya çıkarmıştır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur. There is no conflict of interest declared regarding the authors or the article.

Yazarlık katkısı/Author contribution: Çalışmanın tasarımı: BTB, SEY; İlgili literatürün taranması: BTB; Makale taslağının oluşturulması: BTB; İçerik için eleştirel gözden geçirme: SEY; Yayınlanacak versiyonun son onayı: BTB, SEY / Study design: BTB SEY; Literature review: BTB; Draft preparation: BTB; Critical review for content: SEY; Final approval of the version to be published: BTB, SEY.

KAYNAKLAR

1. Aronson JK. Defining 'nutraceuticals': Neither nutritious nor pharmaceutical. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):8-19.
2. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58:583-601.
3. Karaman S, Özcan T. Fonksiyonel Süt ürünlerinin geliştirilmesinde nutrasötik bileşenler. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi.* 2018;20:30-45.

4. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2084.
5. Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2237-2251.
6. Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58:583-601.
7. Yang AJT, Bagit A, MacPherson REK. Resveratrol, metabolic dysregulation, and Alzheimer's disease: Considerations for neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4628.
8. Tain YL, Hsu CN. Developmental programming of the metabolic syndrome: Can we reprogram with resveratrol?. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2584.
9. Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112164.
10. Barber TM, Kabisch S, Randeve HS, Pfeiffer AFH, Weickert MO. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: A State-of-the-Art review. *Nutrients.* 2022;14(14):2870.
11. Chaplin A, Carpené C, Mercader J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. *Nutrients.* 2018;10(11):1651.
12. Hu Y, Chen D, Zheng P, Yu J, He J, Mao X, et al. The bidirectional interactions between resveratrol and gut microbiota: An insight into oxidative stress and inflammatory bowel disease therapy. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5403761.
13. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: A review of clinical trials. *NPJ Precision Oncology.* 2017;1(1): 1-9.
14. Biesinger S, Michaels HA, Quadros AS, Qian Y, Rabovsky AB, Badger RS, et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(1):10-16.
15. Göçmen AY, Burgucu D, Gümüçlü S. Effect of resveratrol on platelet activation in hypercholesterolemic rats: CD40-CD40L system as a potential target. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2011;36(3):323-330.
16. Lin YC, Chen LH, Varadharajan T, Tsai MJ, Chia YC, Yuan TC, et al. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(7):1389-1401.
17. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2016; 8(5):250.
18. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1523.
19. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(10):1723-1733.
20. Dyck GJB, Raj P, Zieroth S, Dyck JRB, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):904.
21. Sung MM, Das SK, Levasseur J, Byrne NJ, Fung D, Kim TT, et al. Resveratrol treatment of mice with pressure-overload-induced heart failure improves diastolic function and cardiac energy metabolism. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):128-137.
22. Kung HC, Lin KJ, Kung CT, Lin TK. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroprotection of polyphenols with respect to resveratrol in Parkinson's disease. *Biomedicines.* 2021;9(8):918.
23. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and depression: Microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:476.
24. Zortea K, Franco VC, Francesconi LP, Cereser KM, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Resveratrol supplementation in schizophrenia patients: A randomized clinical trial evaluating serum glucose and cardiovascular risk factors. *Nutrients.* 2016;8(2):73.
25. Alayev A, Berger SM, Holz MK. Resveratrol as a novel treatment for diseases with mTOR pathway hyperactivation. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1348(1):116-123.

26. McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang LV, Murata RM, et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(6):1477-1536.
27. Majumdar AP, Banerjee S, Nautiyal J, Patel BB, Patel V, Du J, et al. Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. *Nutr Cancer*. 2009;61(4):544-553.
28. Carter LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: Focus on in vivo evidence. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):R209-R225.
29. Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, et al. The role of resveratrol in cancer therapy. *J Mol Sci*. 2017;18(12):2589.
30. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus--systematic review and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(1):147-159.
31. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res*. 2012;32(7):537-541.
32. Thazhath SS, Wu T, Bound MJ, Checklin HL, Standfield S, Jones KL, et al. Administration of resveratrol for 5 wk has no effect on glucagon-like peptide 1 secretion, gastric emptying, or glycemic control in type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):66-70.
33. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go?. *Ageing Res Rev*. 2015;21:1-15.
34. Jimenez-Gomez Y, Mattison JA, Pearson KJ, Martin-Montalvo A, Palacios HH, Sossong AM, et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab*. 2013;18(4):533-545.
35. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA, et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):470-473.
36. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites-effects on metabolic health and obesity. *Nutrients*. 2019;11(1):143.
37. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol, a naturally occurring diphenolic compound, affects lipogenesis, lipolysis and the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;113(1-2):17-24.
38. Gomez-Zorita S, Tréguer K, Mercader J, Carpené C. Resveratrol directly affects in vitro lipolysis and glucose transport in human fat cells. *J Physiol Biochem*. 2013;69(3):585-593.
39. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, et al. The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1459497.
40. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 2014;25(1):1-18.
41. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*. 2006;127(6):1109-1122.
42. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2010;635(1-3):1-8.
43. Heebøll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S, Kjær PM, Stødkilde-Jørgensen H, Møller HJ, et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(4):456-464.
44. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):226-232.
45. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2092-103.e1036.
46. Chen XX, Xu YY, Wu R, Chen Z, Fang K, Han YX, et al. Resveratrol reduces glucolipid metabolic dysfunction and learning and memory impairment in a NAFLD rat model: Involvement in regulating the imbalance of nesfatin-1 abundance and copine 6 expression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:434.

47. Alberdi G, Rodríguez VM, Macarulla MT, Miranda J, Churrua I, Portillo MP. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition*. 2013;29(3):562-567.
48. Abenavoli L, Larussa T, Corea A, Procopio AC, Boccuto L, Dallio M, et al. Dietary polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(2):494.
49. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BE, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: An investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*. 2013;62(4):1186-1195.
50. Heebøll S, Thomsen KL, Pedersen SB, Vilstrup H, George J, Grønbæk H. Effects of resveratrol in experimental and clinical non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6(4):188-198.
51. Benvenega S, Feldt-Rasmussen U, Bonfiglio D, Asamoah E. Nutraceutical supplements in the thyroid setting: Health benefits beyond basic nutrition. *Nutrients*. 2019;11(9):2214.
52. Giuliani C, Iezzi M, Ciolli L, Hysi A, Bucci I, Santo DS, et al. Resveratrol has anti-thyroid effects both in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol*. 2017;107(Pt A):237-247.
53. Iervolino M, Lepore E, Forte G, Laganà AS, Buzzaccarini G, Unfer V. Natural molecules in the management of polycystic ovary syndrome (PCOS): An analytical review. *Nutrients*. 2021;13(5):1677.
54. Furat Rençber S, Kurnaz Ozbek S, Eraldemir C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: An experimental study. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):55.
55. Mansour A, Samadi M, Sanginabadi M, Gerami H, Karimi S, Hosseini S, et al. Effect of resveratrol on menstrual cyclicity, hyperandrogenism and metabolic profile in women with PCOS. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4106-4112.
56. Malvasi A, Tinelli A, Lupica G, Vimercati A, Spyropoulou K, Dellino M, et al. Effects of a combination of resveratrol and alpha-lipoic acid on body weight and adipose composition in women with PCOS: A preliminary pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(18):6578-6582.
57. Bahramrezaie M, Amidi F, Aleyasin A, Saremi A, Aghahoseini M, Brenjian S, et al. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: A triple-blind randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(8):1701-1712.
58. Ali Fadlalmola H, Elhusein AM, Al-Sayaghi KM, Albadrani MS, Swamy DV, Mamanao DM, et al. Efficacy of resveratrol in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pan Afr Med J*. 2023;44:134.
59. Hao J, Chen C, Huang K, Huang J, Li J, Liu P, et al. Polydatin improves glucose and lipid metabolism in experimental diabetes through activating the Akt signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2014;745:152-165.
60. Kershaw J, Kim KH. The therapeutic potential of piceatannol, a natural stilbene, in metabolic diseases: A Review. *J Med Food*. 2017;20(5):427-438.
61. Hou CY, Tain YL, Yu HR, Huang LT. The effects of resveratrol in the treatment of metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):535.
62. Méndez-del Villar M, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Pérez-Rubio KG, Lizárraga-Valdez R. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(10):497-501.
63. Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. The effects of resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1675-1685.
64. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Cano-Martínez A, Díaz-Díaz E, Manzano-Pech L, Gamas-Magaña A, et al. Resveratrol and quercetin administration improves antioxidant defenses and reduces fatty liver in metabolic syndrome rats. *Molecules*. 2019;24(7):1297.
65. 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.