

مروری بر شواهد موجود: بررسی ارتباط رزوراترول و دیابت

ام‌البین کافشانی^۱، دکتر رضا غیاثوند^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: رزوراترول به گروه بزرگی از ترکیبات بیولوژیک به نام فیتواستروژن‌ها تعلق دارد که فواید متعددی برای آن در بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان و بیماری‌های التهابی ذکر شده است. همچنین، شواهد متناقضی هم در رابطه با اثرات مفید رزوراترول در درمان و پیشگیری از عوارض دیابت و چگونگی این اثر وجود دارد که در این مقاله‌ی مروری آن‌ها را بررسی می‌کنیم.

روش‌ها: مقالات مربوط از بانک‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google scholar از سال ۲۰۰۰ تا سال ۲۰۱۰ مورد جستجو قرار گرفتند.

نتیجه‌گیری: در اکثر مطالعات، اثرات مفید متعددی از رزوراترول در زمینه‌ی پیشگیری و درمان دیابت عنوان شده بود؛ اما احتمال می‌رود همه‌ی مطالعات در حیوانات انجام شده است که پیشنهاد می‌گردد با توجه به اثرات احتمالی مشابه، مطالعات در انسان هم انجام شود.

واژگان کلیدی: رزوراترول، دیابت، متابولیسم گلوکز، مقاومت انسولینی، فعالیت انسولین

ارجاع: کافشانی ام‌البین، غیاثوند رضا. مروری بر شواهد موجود: بررسی ارتباط رزوراترول و دیابت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛

۳۲ (۳۱۰): ۲۰۰۵-۱۹۹۳

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیکی پیچیده است که در حدود ۵ درصد از افراد دنیا را درگیر کرده است. طبق طبقه‌بندی انجمن دیابت امریکا، دیابت به دو نوع اول و دوم تقسیم می‌شود که دیابت نوع اول کمتر از ۱۰ درصد کل موارد را تشکیل می‌دهد و دیابت نوع دوم، ۹۰ درصد باقی‌مانده را تشکیل می‌دهد (۱). بسته به نوع دیابت، درمان‌های مختلفی وجود دارد که به طور معمول تجویز می‌شود. اما علاوه بر درمان‌های معمول فعلی، ترکیبات طبیعی متعددی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که یکی از این ترکیبات رزوراترول می‌باشد.

رزوراترول (۳ و ۵ و ۴- تری هیدروکسی استیلین) که به دو فرم سیس و ترانس وجود دارد، متعلق به گروه پلی‌فنل‌ها می‌باشد. پلی‌فنل‌ها خود متعلق به زیر گروه فیتوآلکسین می‌باشند. این ماده برای اولین بار در سال ۱۹۴۰ از ریشه‌های *White hellebore* (*Veratrum grandiflorum*) جدا شد و سپس در انگور، بادام زمینی، *Pines* و عصاره‌ی *poly gonumcuspidatum*، *Itadori tee* و ریشه‌ی *polygonum* توت یافت شد. غنی‌ترین منبع آن، در درمان‌های می‌باشد که یک ریشه‌ی گیاهی است و در درمان‌های اقوام آسیایی استفاده می‌شود (۲-۵). معروف‌ترین

۱- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

کاهش قند خون و هموستاز گلوکز

حفظ قند خون در سطح طبیعی آن در بیماران مبتلا به دیابت ضروری است؛ چرا که افزایش گلوکز خون باعث عوارض متعدد دیابت می‌شود (۱۲). بنابراین روش‌های مختلفی برای کاهش قند خون وجود دارد از جمله داروهای کاهنده‌ی قند خون که عوارضی را هم به دنبال دارند (۱۳-۱۴). اما مصرف طولانی مدت ترکیبات طبیعی مانند رزوراترول که در دیابت نوع اول و دوم مفید هستند، عوارضی را به همراه ندارد. در مطالعات زیادی بر روی رت‌های مبتلا به دیابت، عمل ضد هیپرگلیسمی رزوراترول مشاهده شده است. بین اثرات مفید رزوراترول بر روی دیابت، توانایی آن برای کاهش هیپرگلیسمی مستندتر است و اثر ضد گلیسمی رزوراترول در موش‌های چاق (۱۵-۱۶) و در موش‌های مبتلا به دو نوع دیابت (دیابت با Streptozotocin یا با Streptozotocin- nicotinamide) دیده شده است (۱۷-۱۸). در بعضی از مطالعات نیز اثر رزوراترول بر روی کاهش سطح HbA_{1c} (Glycated hemoglobin) مشاهده شده است نشان دهنده‌ی اثر کاهنده‌ی طولانی مدت قند خون توسط آن می‌باشد (۱۹-۲۰).

این اثر هم در حیوانات با قند خون طبیعی و هم در حیوانات با قند خون بالا مشاهده شده است (جدول ۱). اکثر مطالعات نشان می‌دهد که رزوراترول روی غلظت گلوکز خون در حیوانات با قند طبیعی اثر نمی‌گذارد. در مطالعه‌ی Szkudelski نشان داده شد که مصرف ۱۰-۵۰ mg رزوراترول به ازای ۱ kg وزن بدن، که به صورت داخل معدی به رت‌های طبیعی داده شد، در زمان ۳۰ دقیقه، گلوکز خون را

منبع رزوراترول انگور می‌باشد که غلظت آن در انگور، بین ۴۰۰-۵۰۰ μg به ازای گرم در خوشه‌ی تازه متغیر است (۳). غلظت رزوراترول در پوست توت‌ها هم که منبع غنی آن می‌باشند بیشتر از مغز آن‌هاست. سنتز رزوراترول در گیاهان به وسیله‌ی عفونت‌های میکروبی (۳) و اشعه‌ی ماورای بنفش (۶) القا می‌شود. برای مثال، بعد از عفونت ایجاد شده توسط *Fungus botrytis cinerea* در توت، مقدار فیتوآلکسین به سرعت در توت‌های مجاور افزایش می‌یابد (۷).

علاوه بر منابع طبیعی آن، این ترکیب به صورت قرص نیز در بعضی کشورها وجود دارد که به عنوان مکمل غذایی تجویز می‌شود.

بیشتر مطالعات انجام شده در رابطه با رزوراترول و مواد مشابه در زمینه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد (۸-۹). در حالی که اکثر اطلاعات جدید از مطالعه بر روی حیوانات به دست آمده است، اما می‌تواند اثرات نویدبخشی از این ماده را در پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیکی از جمله چاقی و دیابت ارایه نماید (۱۰-۱۱). در این مقاله، مطالعات مربوط به اثر رزوراترول و دیابت مرور شدند.

به طور معمول، کنترل دیابت شامل سه بعد اصلی کاهش گلوکز خون، نگهداری سلول‌های بتا پانکراس و بهبود عملکرد و ترشح انسولین می‌باشد. اطلاعات به دست آمده از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که اثرات مفید رزوراترول شامل همه‌ی این موارد می‌باشد، اما مستندات در مورد اثر رزوراترول بر حفظ سلول‌های بتا پانکراس و بهبود عملکرد انسولین، ضعیف است؛ در حالی که در رابطه با اثر رزوراترول بر کاهش گلوکز خون، مستندات قوی موجود می‌باشد.

تغییر نداد (۱۹) و همچنین در مطالعه‌ای که توسط Palsamy و Subramanian (۲۰) انجام شد، با مصرف ۵ mg رزوراترول به ازای ۱ kg وزن بدن به مدت ۳۰ روز به صورت مصرف دهانی یا به صورت تزریق داخل صفاقی برای ۴۲ روز (۲۱-۲۰) غلظت قند خون تغییر نکرد. همچنین در مطالعه‌ی Juan و همکاران نیز دادن دوز خوراکی بالاتر از ۲۰ mg به ازای ۱ کیلوگرم وزن بدن برای ۲۸ روز (۲۲) و تزریق داخل صفاقی ۲۰-۱۰ mg به ازای ۱ کیلوگرم وزن بدن برای ۳۰ روز روی قند خون رت‌ها تأثیری نداشت (۲۳).

اما در مطالعه‌ای که توسط Su و همکاران انجام شد، اثر کاهنده‌ی قند خون در رت‌های طبیعی دیده شد؛ به طوری که در این مطالعه، مصرف دوز خیلی پایین رزوراترول (۰/۷۵-۰/۲۵ mg/kg Bw) در رت‌هایی که در طی شب گرسنه بودند، باعث کاهش در قند خون ۹۰ دقیقه بعد از مصرف شد. همچنین پاسخ گلیسمیک به تزریق داخل وریدی گلوکز (۲ mg/kg Bw) در رت‌هایی که رزوراترول به میزان ۰/۵ mg به ازای ۱ kg وزن بدنشان دریافت کردند، در مقایسه با حیواناتی که آن را دریافت نکردند، کاهش پیدا کرد (۲۱).

همچنین در مطالعه‌ی Chi و همکاران گاوآژ ۱۰-۰/۵ mg/kg از رزوراترول، به طور معنی‌داری قند خون را در رت‌هایی که در شب گرسنه بودند و همچنین بعد از درمان گلوکز دهانی به میزان ۱ g/kg کاهش داد (۲۴).

در اکثر مطالعات، در حیوانات مبتلا به دیابت اثر کاهش دهنده‌ی رزوراترول نشان داده شده است. در موش‌هایی که به وسیله‌ی

Sterptozotocin-nicotin amide دچار دیابت شده‌اند، این اثر در کوتاه مدت و طولانی مدت دیده شده است. در مطالعه‌ی Su و همکاران با مصرف ۰/۵ mg/kg رزوراترول در مدت ۴ روز توسط رت‌های مبتلا به دیابت شده توسط Sterptozotocin-nicotin acmide هیپرگلیسمیا به طور معنی‌داری در مقایسه با حیوانات مبتلا به دیابت درمان نشده کاهش یافته است (۲۱) و در مطالعه‌ی Chi و همکاران، ۱۲۰-۹۰ دقیقه بعد از مصرف رزوراترول (۰/۲۵ mg/kg Bw) در موش‌های مبتلا به دیابت فرایند هیپرگلیسمیا به طور معنی‌داری نسبت به موش‌های غیر مبتلا به دیابت کاهش یافته است (۲۴). سایر مطالعات روی رت‌هایی که به وسیله‌ی Sterptozotocin-nicotin amide مبتلا به دیابت شده‌اند، اطلاعات قبلی را تأیید می‌کند و نکته‌ی جالب این که فعالیت ضد هیپرگلیسمی این ترکیب با اثر کاهنده‌ی سولفونیل گایکلازید قابل مقایسه می‌باشد (۲۰). اثر این ترکیب در موش‌های مبتلا به دیابت شده توسط Sterptozotocin در مطالعات دیگر (با تزریق وریدی یا مصرف دهانی رزوراترول) نیز دیده شده است (۲۵، ۲۱). یکی از مکانیسم‌های مطرح شده در مطالعات بر روی رت‌هایی که به طور آزمایشی دچار دیابت شده‌اند، این است که بیان انتقال دهنده‌ی گلوکز وابسته به انسولین (GluT۴) و (GluT۱) در رت‌هایی که رزوراترول مصرف کرده‌اند، نسبت به رت‌هایی که مصرف نکرده‌اند، افزایش یافته است (۲۵-۲۶). اگر چه در بعضی از مطالعات بر روی رت‌هایی که به وسیله‌ی Streptozotocin دچار دیابت شده‌اند، مصرف رزوراترول غیر مؤثر بوده است (۲۷-۳۰).

موش‌هایی که به وسیله‌ی Sterptozotocin-nicotin amide دچار دیابت شده‌اند، این اثر در کوتاه مدت و طولانی مدت دیده شده است. در مطالعه‌ی Su و همکاران با مصرف ۰/۵ mg/kg رزوراترول در مدت ۴ روز توسط رت‌های مبتلا به دیابت شده توسط Sterptozotocin-nicotin acmide هیپرگلیسمیا به طور معنی‌داری در مقایسه با حیوانات مبتلا به دیابت درمان نشده کاهش یافته است (۲۱) و در مطالعه‌ی Chi و همکاران، ۱۲۰-۹۰ دقیقه بعد از مصرف رزوراترول (۰/۲۵ mg/kg Bw) در موش‌های مبتلا به دیابت فرایند هیپرگلیسمیا به طور معنی‌داری نسبت به موش‌های غیر مبتلا به دیابت کاهش یافته است (۲۴). سایر مطالعات روی رت‌هایی که به وسیله‌ی Sterptozotocin-nicotin amide مبتلا به دیابت شده‌اند، اطلاعات قبلی را تأیید می‌کند و نکته‌ی جالب این که فعالیت ضد هیپرگلیسمی این ترکیب با اثر کاهنده‌ی سولفونیل گایکلازید قابل مقایسه می‌باشد (۲۰). اثر این ترکیب در موش‌های مبتلا به دیابت شده توسط Sterptozotocin در مطالعات دیگر (با تزریق وریدی یا مصرف دهانی رزوراترول) نیز دیده شده است (۲۵، ۲۱). یکی از مکانیسم‌های مطرح شده در مطالعات بر روی رت‌هایی که به طور آزمایشی دچار دیابت شده‌اند، این است که بیان انتقال دهنده‌ی گلوکز وابسته به انسولین (GluT۴) و (GluT۱) در رت‌هایی که رزوراترول مصرف کرده‌اند، نسبت به رت‌هایی که مصرف نکرده‌اند، افزایش یافته است (۲۵-۲۶). اگر چه در بعضی از مطالعات بر روی رت‌هایی که به وسیله‌ی Streptozotocin دچار دیابت شده‌اند، مصرف رزوراترول غیر مؤثر بوده است (۲۷-۳۰).

انسولین می‌باشد که اثر مستقیم آن بر روی برداشت گلوکز در شرایط *In vitro* نشان داده شده است. در عضلات سلولس، سلول‌های بافت چربی و هپاتوسیت‌های جدا شده از بدن رت‌های مبتلا شده به دیابت به وسیله *Sterptozotocin* و انکوباته شده در حضور رزوراترول ($1-10^{-10}$ μM) بدون وجود انسولین برداشت گلوکز افزایش پیدا کرد (۲۱) که به نظر می‌رسد به دلیل افزایش فعالیت انتقال دهنده‌های گلوکز در غشای پلاسمایی می‌باشد. همچنین در مطالعات دیگر نیز برداشت گلوکز در عضلات اسکلتی که در معرض $100 \mu\text{g}$ رزوراترول قرار گرفته بودند، نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد (۲۶).

در مطالعه‌ای که رت‌ها یک رژیم غذایی با کلسترول و فروکتوز بالا داشتند و مقدار 1 mg/kg Bw رزوراترول از طریق گاوژ برای ۱۵ روز یا ۱۵ هفته دریافت می‌کردند، نیز فرایند برداشت گلوکز به وسیله عضلات سلولس و کبد در مقایسه با بافت‌های گروهی که آن را دریافت نکرده بودند، افزایش پیدا کرد (۲۶).

Deng و همکاران به نتایج جالبی در زمینه‌ی نقش اساسی گیرنده‌ی استروژن در مکانیسم عمل رزوراترول دست یافتند و نشان دادند که افزایش برداشت گلوکز توسط رزوراترول R در حضور و در فقدان انسولین به فعال شدن گیرنده‌ی α استروژن نیاز دارد. عملکرد رزوراترول شامل دخالت در مراحل ابتدایی و انتهایی به ترتیب از طریق P38/Erk و P38/Akt می‌باشد. به علاوه، P13k نیز در مرحله‌ی انتهایی نقش دارد که نقش آن در کاهش گلوکز خون از قبل در موش‌های مبتلا به دیابت در شرایط *In vivo* شرح داده شده است (۲۷).

مکانیسم دوم که در رابطه با اثر رزوراترول در بهبود هموستاز گلوکز مطرح می‌باشد، این است که این ماده باعث افزایش فعالیت $\text{PGC-1}\alpha$ (Peroxisome proliferator-activated -1-alpha receptor gamma coactivator) می‌شود که احتمال می‌رود به فعالیت sirt 1 وابسته به رزوراترول مرتبط باشد. $\text{PGC-1}\alpha$ یک فعال کننده‌ی گیرنده‌ی هورمون هسته‌ای می‌باشد که بیوژنز میتوکندریایی را در بافت چربی قهوه‌ای و عضلات اسکلتی القا می‌کند (۲۸-۲۷). $\text{PGC-1}\alpha$ مسیرهای متابولیکی را که باعث حفظ بقای پستانداران در شرایط گرسنگی طولانی مدت می‌شود، فعال می‌کند و باعث افزایش گلوکوژنوژنز کبدی، بتااکسیداسیون اسیدهای چرب و برداشت گلوکز غیر وابسته به انسولین در عضلات می‌شود و همچنین ترشح انسولین را کاهش می‌دهد. بنابراین اثرات $\text{PGC-1}\alpha$ از موارد خاص در دیابت است که مطالعات متعددی نشان می‌دهد فعالیت اکسیداتیو میتوکندریایی می‌تواند روی برداشت گلوکز اثر بگذارد. در واقع، در سلول‌های عضلات اسکلتی همزمان با اثرات $\text{PGC-1}\alpha$ روی تنفس میتوکندریایی، بیان ژنی انتقال دهنده‌ی گلوکز حساس به انسولین (GluT4) و در نتیجه، برداشت گلوکز افزایش می‌یابد. اگر چه حساسیت به انسولین در این فرایند انتقال، افزایش پیدا نمی‌کند (۲۸-۲۷).

مکانیسم سوم برای چگونگی تأثیر رزوراترول بر متابولیسم گلوکز و عملکرد انسولین تنظیم نسخه‌برداری از RNA پلیمراز II و چرخه‌ی Ubiquitin عنوان شده است (۲۵).

به نظر می‌رسد فعالیت کاهش قند خون رزوراترول شامل اثرات وابسته و غیر وابسته به

همچنین مصرف رزوراترول باعث تغییر در فعالیت آنزیم‌های متعددی از مسیر گلیکولیتیک در کلیه و کبد می‌شود؛ به طوری که فعالیت گلیکوژن سنتتاز را افزایش می‌دهد و فعالیت گلیکوژن فسفریلاز را در کبد موش‌های مبتلا به دیابت با ذخایر گلیکوژن کبدی افزایش یافته، کاهش

می‌دهد (۲۳).

اثر مستقیم رزوراترول روی تجمع گلیکوژن در شرایط *In vitro* مشاهده شده است و در هیپاتوسیت‌های جدا شده از رت‌های مبتلا به دیابت شده توسط Sterptozotocin به طور معنی‌داری سنتز گلیکوژن افزایش یافته است (۲۱).

جدول ۱. اثر رزوراترول روی غلظت قند خون در رت‌های طبیعی و مبتلا به دیا بت

گروه	تأثیر	گروه مورد مطالعه	دوز درمان/ مدت زمان درمان	نویسنده
	کاهش یافته	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین	۰/۵ mg/kg Bw در روز به مدت ۴۲ روز به صورت داخل صفاقی	SU و همکاران (۲۱)
	کاهش یافته	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین	۰/۵ mg/kg Bw در روز به مدت ۱۴-۱۰ روز به صورت داخل معدی	Schmatz و همکاران (۲۳)
موش‌های دچار هیپرگلیسمیا	کاهش یافته	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین نیکوتینامید	۰/۵ mg/kg Bw در روز به مدت ۱۴-۸ روز به صورت داخل معدی	SU و همکاران (۲۱)
	کاهش یافته	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین	۲/۵ mg/kg در روز به مدت ۱۵ روز به صورت دهانی	Schmatz و همکاران (۲۹) Park و همکاران (۳۱)
	کاهش یافته	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین نیکوتینامید	۵ mg/kg در روز به مدت ۳۰ روز به صورت دهانی یا معدی	Palsamy و Subramanian (۲۰) Schmatz و همکاران (۲۳)
	بدون تغییر	رت‌های مبتلا به دیابت شده به وسیله‌ی استرپتوزوتوسین	۲۰-۱۰ mg/kg در روز به مدت ۳۰ روز به صورت صفاقی	Schmatz و همکاران (۲۳)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	۲۰ mg/kg در روز به صورت دهانی به مدت ۳۰ روز	Juan و همکاران (۲۲)
	کاهش یافته	رت‌های طبیعی	۵-۱۰ mg/kg در روز به صورت داخل معدی به مدت ۹۰ دقیقه	SU و همکاران (۲۱)
	کاهش یافته	رت‌ها بعد از درمان با گلوکز دهانی	۱۰ mg/kg در روز به صورت داخل معدی به مدت ۹۰-۱۲۰ دقیقه	Chi و همکاران (۲۴)
موش‌های با قند خون طبیعی	کاهش یافته	رت‌ها با گرسنگی شبانه	۰/۵-۱۰ mg/kg در روز به صورت داخل معدی به مدت ۹۰ دقیقه	Chi و همکاران (۲۴)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	۵ mg/kg در روز به صورت داخل صفاقی به مدت ۴۲ روز	Su و همکاران (۲۱)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	۱۰-۵۰ mg/kg در روز به صورت داخل معدی به مدت ۳۰ دقیقه	Penumathsa و همکاران (۲۸)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	۵ mg/kg وزن بدن به صورت دهانی یا داخل معدی به مدت ۳۰ روز	Schmatz و همکاران (۲۳)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	۱۰-۲۰ mg/kg در روز به صورت داخل صفاقی به مدت ۳۰ روز	Schmatz و همکاران (۲۳)

اثر رزوراترول بر روی عملکرد انسولین

اثر رزوراترول بر روی عملکرد انسولین در سه زمینه می‌باشد:

حفظ و نگهداری سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس

طبق مطالعات حیوانی و انجام آزمایش‌ها در شرایط *In vitro* دیده شده است که رزوراترول ترشح انسولین را به وسیله‌ی جزایر پانکراسی که به تازگی جدا شده‌اند، کاهش می‌دهد (۳۲، ۲۹). اثر مهار رزوراترول بر ترشح انسولین، می‌تواند ناشی از تغییرات متابولیسمی در سلول‌های بتا باشد. تحت شرایط فیزیولوژیک فرایند افزایش ترشح انسولین سطح به مکانیسم‌های مختلف صورت می‌گیرد که عبارت از انتقال گلوکز به داخل سلول و متابولیسم اکسیداتیو آن، هیپرپلاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری، افزایش تشکیل ATP (Adenosine triphosphate) و افزایش نسبت ATP به ADP (Adenosine diphosphate)، بسته شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP، دیپلاریزاسیون غشای پلاسمایی، باز شدن کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ و افزایش در غلظت Ca^{2+} داخل سلولی می‌باشد (۳۳-۳۴).

از بین این وقایع متوالی که منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود، رزوراترول در سطح تشکیل ATP عمل می‌کند. جزایر پانکراسی که در معرض رزوراترول قرار می‌گیرند، لاکتات بیشتری آزاد می‌کنند و اکسیداسیون گلوکز نسبت به گروه شاهد به مقدار زیادی کاهش می‌یابد (۱۹).

رزوراترول هیپرپلاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری را کاهش می‌دهد که باعث کاهش فعالیت زنجیره‌ی تنفسی میتوکندریایی می‌شود و در نتیجه این

تغییرات متابولیسمی، باعث کاهش سطح ATP در جزایر لانگرهانس می‌شود و چون افزایش در نسبت ATP/ADP برای ترشح انسولین ضروری است، بنابراین کاهش ATP باعث کاهش ترشح انسولین می‌شود (۳۵، ۱۹).

نکته‌ی مهم این است که این اثر رزوراترول قابل برگشت است (۳۲، ۱۹). در حیوانات، علاوه بر این مکانیسم دیده شده است که رزوراترول با مهار پروتئین کیناز C (PKC یا Protein kinase C) در سلول‌های بتا هم باعث کاهش ترشح انسولین می‌شود؛ چرا که تحریک بیش از حد طولانی مدت سلول‌های بتا، باعث افزایش تخریب آن‌ها می‌شود. بنابراین مهار ترشح انسولین به وسیله‌ی رزوراترول ممکن است این اثرات نامطلوب را کاهش دهد.

برای اثر محافظتی رزوراترول روی جزایر پانکراس، مکانیسم‌های دیگری هم از جمله اثر مهار آن روی فعالیت سیتوکین‌ها عنوان شده است (۳۶). به تازگی گزارش شده است که در صورتی که سلول‌های جزایر لانگرهانس جدا شده‌ی رت در معرض سیتوکین‌ها قرار بگیرد، باعث اثرات نامطلوب متعددی مانند افزایش اتصال NF-KB (Nuclear factor -kappa light chain enhancer of activated B cells) متصل شده به DNA، افزایش تولید NO (Nitric oxide) و افزایش بیان I NOS (Inducible nitric oxide synthase) می‌شود که همه‌ی این اثرات مخرب، به وسیله‌ی رزوراترول مهار می‌شود که این توانایی با فعال کردن پروتئین داستیلاز وابسته به NAD^+ (deacetylase sirt1) صورت می‌گیرد (۳۶). مطالعاتی که در شرایط *In vitro* در حیوانات صورت گرفته‌اند نیز نقش مهم مهار فعالیت سیتوکین‌ها

به وسیله‌ی رزوراترول را تأیید می‌کند (۲۰). مکانیسم دیگری که برای اثر محافظتی رزوراترول عنوان شده‌اند، اثر آنتی‌اکسیدانی آن است. با توجه به این که مشخص شده است که دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌های بتا به طور معنی‌داری پایین‌تر از سایر انواع سلول‌ها است، بنابراین سلول‌های بتا به آسیب اکسیداتیو حساس هستند (۳۷).

در مطالعه‌ای گزارش شده است که در بافت پانکراس در رت‌های مبتلا به دیابت که دیابت در آن‌ها به وسیله‌ی نیکوتینامید استریپتوزوتوسین ایجاد شده است، سطوح پراکسیدها، لیپیدها، هیدروپراکسیدها و پروتئین کربونیل به طور معنی‌داری نسبت به حیوانات طبیعی بالا است که نشان دهنده‌ی آسیب اکسیداتیو می‌باشد. همچنین فعالیت آنزیم‌هایی که در فعالیت آنتی‌اکسیدانی نقش دارند، مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز و گلوکوتاسیون S- ترانسفراز کمتر می‌باشد و رزوراترول در رت‌ها باعث کاهش آسیب اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم‌های پیش‌گفته می‌شود (۲۰) که این اثر، اهمیت زیادی دارد؛ چرا که در افراد مبتلا به دیابت نوع دوم، استرس اکسیداتیو یکی از عواملی است که منجر به نارسایی سلول‌های بتا می‌شود (۳۸).

بهبود عملکرد انسولین

دیابت نوع دوم به طور معمول با مقاومت انسولینی همراه می‌باشد و مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که رزوراترول حساسیت انسولینی را افزایش می‌دهد. تعدادی از این مطالعات بر روی موش‌ها با رژیم غذایی پرچرب و مقاومت به انسولین انجام شده (۳۹-۴۰) و در مطالعه‌ای هم این اثر در موش‌های Zucker چاق دیده شده است (۴۱).

مکانیسم‌های مختلفی برای رزوراترول در کاهش مقاومت انسولینی ذکر شده است که یکی از آن‌ها، کاهش در بافت چربی می‌باشد که در موش‌هایی که تحت رژیم پرکالری بودند، اثر رزوراترول در کاهش مقدار چربی بدن دیده شده است (۴۳-۴۲، ۴۰، ۳۸)؛ به طوری که اثر خوردن رزوراترول مشابه اثر رژیم با محدودیت کالری می‌باشد (۴۵-۴۴). مانند مطالعات حیوانی، در مطالعات آزمایشگاهی (In vitro) هم کاهش مقدار ATP (۳۹) و کاهش تجمع تری‌گلیسیرید در سلول‌های چربی جدا شده‌ی رت دیده شده است (۴۶). به نظر می‌رسد در این سلول‌ها، رزوراترول باعث افزایش پاسخ لیپولیتیک به اپی‌نفرین و کاهش لیپوزنز می‌شود (۴۷).

در مطالعه‌ای که روی سلول‌های چربی جدا شده‌ی انسان انجام شده است، رزوراترول به طور مؤثری از مقاومت انسولینی القا شده به وسیله‌ی لینولئیک اسید کونژوگه جلوگیری می‌کند. همچنین این ماده از التهاب ایجاد شده به وسیله‌ی لینولئیک اسید کونژوگه جلوگیری می‌کند که مکانیسم‌های عنوان شده عبارت از جلوگیری از فعال شدن کیناز وابسته به سیگنال خارج سلولی، مهار بیان ژن‌های مربوط به التهاب و افزایش فعالیت PPAR- γ (Peroxisome proliferator activated receptor) می‌باشند (۴۸).

یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که در بسیاری از مطالعات انجام شده در رابطه با اثر رزوراترول بر بهبود عملکرد انسولین بر روی حیوانات مطرح شده است، فعال شدن sirt1 و پروتئین کیناز فعال شده AMP-activated protein یا AMPK (۵-kinase) می‌باشد (۴۲، ۳۹-۳۸، ۳۶). البته در

رت، رزوراترول به میزان $1-100 \mu\text{m}$ یک اثر مهار کننده‌گی بر ترشح انسولین دارد. البته این اثر در حضور غلظت تحریکی گلوکز دیده شده است؛ در حالی که در حضور گلوکز، در غلظت غیر تحریکی چنین تأثیری دیده نشده است (۳۳).

در حضور رزوراترول، سایر مسیرهای ترشحی انسولین که از کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP مجزا می‌باشد، نیز کاهش می‌یابد (۱۹). همچنین مطالعه روی سلول‌های پانکراس جدا شده‌ی رت نشان می‌دهد که اثر مهار رزوراترول روی ترشح انسولین، فقط به وسیله‌ی گلوکز القا نمی‌شود؛ بلکه به وسیله‌ی سایر سوخت‌های میتوکندریایی مانند لوسین و گلوتامین هم که نشان دهنده‌ی متابولیسم میتوکندریایی در سلول‌های بتا است، تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۹). آزمایش‌های تجربی این فرضیه را تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که کاهش ترشح انسولین در حضور رزوراترول به دلیل آشفتگی متابولیکی در سلول‌های جزایر پانکراس است. در شرایط فیزیولوژیک، افزایش ترشح در انسولین در حضور گلوکز مقدم است که به دلیل گلیکولیز اکسیداتیو و هیپرپلاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری در سلول‌های بتا می‌باشد (۳۵).

در آنالیز فعالیت متابولیکی سلول‌های پانکراس که در معرض رزوراترول قرار می‌گیرند، کاهش اکسیداسیون گلوکز و افزایش تولید لاکتات مشاهده می‌شود که نشان دهنده‌ی اختلال در متابولیسم اکسیداتیو گلوکز است (۱۹). اگر چه اختلال متابولیکی اهمیت اساسی دارد، اما مهار پروتئین کیناز C (PKC) در سلول‌های بتا هم در مهار ترشح انسولین نقش دارد (۲۹). مهار فعالیت PKC در

مطالعه‌ی Pacholec و همکاران، عنوان شد که رزوراترول ۱ روی فعالیت $sirt1$ به طور مستقیم اثر ندارد (۴۹).

اثر روی ترشح انسولین

تعداد زیادی از ترکیبات طبیعی مشتق شده از گیاهان از جمله رزوراترول، می‌توانند روی ترشح انسولین اثر بگذارند (۴۹-۵۲). اثر این ماده روی ترشح انسولین اولین بار به وسیله‌ی Zhang و همکاران مطالعه شد (۵۳). آزمایش‌ها روی سلول‌های $INS-1$ چنین اثری را نشان نداد، در حالی که سایر مطالعات نشان داد که رزوراترول به طور معنی‌داری روی ترشح انسولین اثر می‌گذارد که مکانیسم‌های مختلفی عنوان شده است، از جمله این که به گیرنده‌ی سولفونیل اوره که یک بلوکر کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP است و منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود، متصل می‌گردد (۵۴).

در شرایط فیزیولوژیک، کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در نتیجه‌ی افزایش در نسبت ATP به ADP (که نتیجه‌ی متابولیسم گلوکز یا سایر سوخت‌ها است)، بلوکه می‌شود. افزایش نسبت ATP/ADP باعث افزایش دیپلاریزاسیون غشای پلازما و افزایش ترشح انسولین می‌شود (۳۲). مطالعات دیگر، اثر رزوراترول روی سلول‌های $MIN6$ را نشان داده‌اند که باعث بلوکه شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ و در نتیجه، دیپلاریزاسیون غشا می‌شود (۵۵).

مطالعه روی جزایر پانکراس، اطلاعات جدیدی را از عملکرد رزوراترول در رابطه با ترشح انسولین نشان می‌دهد. بر خلاف سلول‌های انسولینما (Insulinoma)، در سلول‌های پانکراس جدا شده‌ی

شدن با گیرنده‌های استروژن و فعالیت استروژنی - ضد استروژنی دارد (۵۷). بنابراین بعضی از اثرات آن به واسطه‌ی گیرنده‌های استروژنی صورت می‌گیرد.

حضور رزوراترول، در آزمایش‌های قبلی در شرایط *In vitro* نشان داده شده است (۵۴، ۵۶). بعضی مطالعات نشان می‌دهد که این ماده توانایی برای بانده

جدول ۲. اثرات رزوراترول روی حساسیت انسولین، غلظت انسولین خون و ترشح پایه‌ی انسولین

پارامتر	تأثیر	حیوانات - سلول‌ها	دوز یا غلظت تجویز شده	نویسنده
حساسیت انسولین	کاهش یافته	هیپاتوسیت‌ها	$200 \mu\text{m}$ ، $16/10$ ساعت	Bowers و همکاران (۵۷)
	افزایش یافته	موش با رژیم پرچربی	400 mg/kg/day برای ۱۶ هفته	Zhang (۵۸)
	کاهش یافته	بافت عضلانی انسان	$100 \mu\text{m}$ برای مدت ۳۰ دقیقه قبل از تحریک با انسولین و ۲۰ دقیقه بعد از آن	Baur و همکاران (۳۴)
	افزایش یافته	رت‌های Zucker چاق	10 mg/kg به مدت ۴ تا ۸ هفته	Rivera و همکاران (۴۲)
ترشح انسولین	تحریک شده بدون تغییر	سلول‌های B- ترشح شده‌ی انسولین موش سلول‌های جزایر پانکراسی جدا شده‌ی رت	$100 \mu\text{m}$ - ۶۰ دقیقه $100 \mu\text{m}$ - ۹۰ دقیقه	Chen و همکاران (۵۴) Szkudelski (۳۷)
	کاهش یافته	رت‌های طبیعی	50 mg/kg به صورت داخل معدی / ۳۰ دقیقه	Penumathsa و همکاران (۲۸)
غلظت انسولین خون	کاهش یافته	موش با رژیم چربی و با هیپرانسولینمیا	با یک رژیم غذایی و به مقدار ۰/۰۴ درصد برای ۶ ماه	Zhang (۵۸)
	کاهش یافته	موش با رژیم چربی و با هیپرانسولینمیا	با یک رژیم غذایی به مقدار mg/kg ۴۰۰ در روز برای ۱۶ هفته	Lagouge و همکاران (۲۵)
	کاهش یافته	رت‌ها با رژیم فروکتوز بالا و هیپرانسولینمیا	1 mg/kg به صورت دهانی به مدت ۱۵ روز یا ۱۵ هفته	Deng و همکاران (۲۷)
	کاهش یافته	رت‌ها با رژیم فروکتوز بالا و هیپرانسولینمیا	$79/2 \text{ ng}$ در روز به صوت تزریق داخل مغزی به مدت ۵ هفته	Ramadori و همکاران (۶۰)
	کاهش یافته	رت‌های Zucker چاق یا هیپرانسولینمیا	با یک رژیم غذایی به مقدار 10 mg/kg به مدت ۸-۴ هفته	Frojdo و همکاران (۱۰)
	کاهش یافته	رت‌های مبتلا شده به دیابت به وسیله‌ی استریتوزوتوسین و نیکوتینامید	$0/5 \text{ mg/kg}$ به صورت داخل معدی / ۳ بار در روز به مدت ۱۴ روز	Su و همکاران (۲۴)
	افزایش یافته	رت‌های دارای اضافه وزن	10 mg/kg - ۳ به صورت داخل صفاقی به مدت ۹۰ دقیقه	Chi و همکاران (۲۴)
	افزایش یافته	رت‌های مبتلا شده به دیابت با استریتوزوتوسین و نیکوتینامید	10 mg/kg - ۳ به صورت دهانی به مدت ۹۰ دقیقه	Schmatz و همکاران (۲۳)
	افزایش یافته	رت‌های مبتلا شده به دیابت با استریتوزوتوسین و نیکوتینامید	50 mg/kg - ۱۰ در روز به صورت داخل معدی به مدت ۳۰ دقیقه	Penumathsa و همکاران (۲۸)
	بدون تغییر	رت‌های طبیعی	5 mg/kg به صورت دهانی به مدت ۳۰ روز	Palsamy و Subramanian (۲۰)
بدون تغییر	رت‌های طبیعی	5 mg/kg به مدت ۳۰ روز	Frojdo و همکاران (۵۹)	
بدون تغییر	رت‌های طبیعی	10 mg/kg تا ۳ به صورت دهانی به مدت ۹۰ دقیقه	Chi و همکاران (۲۴)	

و مطالعات در این زمینه در انسان بسیار محدود می‌باشد. با توجه به مطالعات حیوانی، به نظر می‌رسد که این ماده بتواند به تنهایی یا به صورت ترکیب با داروها در جلوگیری و درمان دیابت در انسان هم نقش داشته باشد که البته قضاوت قطعی و نهایی در این زمینه، نیاز به انجام مطالعات انسانی دارد.

نتیجه‌گیری

در پایان، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که در مطالعاتی که در زمینه‌ی ارتباط رزوراترول با دیابت انجام شده‌اند، نتایج متفاوتی به دست آمده است و در اکثر مطالعات، اثرات مفید متعددی از آن در زمینه‌ی پیشگیری و درمان دیابت عنوان شده است، اما به طور تقریبی، همه‌ی مطالعات در حیوانات انجام شده

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl 1): S43-S48.
2. Zahedi HS, Jazayeri S, Ghiasvand R, Djalali M, Eshraghian MR. Effects of polygonum cuspidatum containing resveratrol on inflammation in male professional basketball players. *Int J Prev Med* 2013; 4(Suppl 1): S1-S4.
3. Roggero JP, Garciaparrilla C. Effects of ultraviolet irradiation on resveratrol and changes in resveratrol and various of its derivatives in the skins of ripening grapes. *Sci Aliments* 1995; 15(5): 411-22.
4. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem* 2002; 50(11): 3337-40.
5. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J* 2003; 17(14): 1975-85.
6. Sbaghi M, Jeandet P, Faivre B, Bessis R, Fournioux JC. Development of methods using phytoalexin (resveratrol) assessment as a selection criterion to screen grapevine in vitro cultures for resistance to grey mould (*Botrytis cinerea*). *Euphytica* 1995; 86(1): 41-7.
7. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275(5297): 218-20.
8. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(6): 468-76.
9. Askari Gh, Ghiasvand R, Hajishafiee M, Akbari F. The effects of quercetin supplementation on endothelial function, oxidative stress, athletic performance, inflammatory biomarkers and muscle damage indices in athletes. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(165): 2246-52. [In Persian].
10. Frojdo S, Durand C, Pirola L. Metabolic effects of resveratrol in mammals--a link between improved insulin action and aging. *Curr Aging Sci* 2008; 1(3): 145-51.
11. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol* 2010; 635(1-3): 1-8.
12. Bloomgarden ZT. Diabetes complications. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1506-14.
13. Palumbo PJ. Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(6): 609-18.
14. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172(2): 213-26.
15. Lekli I, Szabo G, Juhasz B, Das S, Das M, Varga E, et al. Protective mechanisms of resveratrol against ischemia-reperfusion-induced damage in hearts obtained from Zucker obese rats: the role of GLUT-4 and endothelin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(2): H859-H866.
16. Sharma S, Misra CS, Arumugam S, Roy S, Shah V, Davis JA, et al. Antidiabetic activity of resveratrol, a known SIRT1 activator in a genetic model for type-2 diabetes. *Phytother Res* 2011; 25(1): 67-73.
17. Palsamy P, Subramanian S. Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2009; 179(2-3): 356-62.
18. Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(5): 897-902.
19. 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-E907.
20. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Cell Physiol* 2010; 224(2): 423-32.
 21. Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(6): E1339-E1346.
 22. Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J Nutr* 2002; 132(2): 257-60.
 23. Schmatz R, Schetinger MR, Spanevello RM, Mazzanti CM, Stefanello N, Maldonado PA, et al. Effects of resveratrol on nucleotide degrading enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2009; 84(11-12): 345-50.
 24. Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 2007; 80(18): 1713-20.
 25. 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): 1109-22.
 26. Breen DM, Sanli T, Giacca A, Tsiani E. Stimulation of muscle cell glucose uptake by resveratrol through sirtuins and AMPK. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374(1): 117-22.
 27. Deng JY, Hsieh PS, Huang JP, Lu LS, Hung LM. Activation of estrogen receptor is crucial for resveratrol-stimulating muscular glucose uptake via both insulin-dependent and -independent pathways. *Diabetes* 2008; 57(7): 1814-23.
 28. Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Zhan L, Maulik G, Menon VP, Bagchi D, et al. Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium. *J Cell Mol Med* 2008; 12(6A): 2350-61.
 29. Schmatz R, Mazzanti CM, Spanevello R, Stefanello N, Gutierrez J, Maldonado PA, et al. Ectonucleotidase and acetylcholinesterase activities in synaptosomes from the cerebral cortex of streptozotocin-induced diabetic rats and treated with resveratrol. *Brain Res Bull* 2009; 80(6): 371-6.
 30. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(5): 720-9.
 31. Park HJ, Yang JY, Ambati S, Della-Fera MA, Hausman DB, Rayalam S, et al. Combined effects of genistein, quercetin, and resveratrol in human and 3T3-L1 adipocytes. *J Med Food* 2008; 11(4): 773-83.
 32. Szkudelski T. The insulin-suppressive effect of resveratrol - an in vitro and in vivo phenomenon. *Life Sci* 2008; 82(7-8): 430-5.
 33. Szkudelski T. Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets. *Eur J Pharmacol* 2006; 552(1-3): 176-81.
 34. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444(7117): 337-42.
 35. Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One* 2008; 3(6): e2264.
 36. Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 2000; 49(11): 1751-60.
 37. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Diabetes* 2009; 58(2): 344-51.
 38. Lenzen S. Oxidative stress: the vulnerable beta-cell. *Biochem Soc Trans* 2008; 36(Pt 3): 343-7.
 39. Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(6): 615-9.
 40. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* 2007; 6(4): 307-19.
 41. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes* 2010; 59(3): 554-63.
 42. Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(6): 1053-63.
 43. Shang J, Chen LL, Xiao FX. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2008; 16(8): 616-9. [In Chinese].

44. Shang J, Chen LL, Xiao FX, Sun H, Ding HC, Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(6): 698-706.
45. Rocha KK, Souza GA, Ebaid GX, Seiva FR, Cataneo AC, Novelli EL. Resveratrol toxicity: effects on risk factors for atherosclerosis and hepatic oxidative stress in standard and high-fat diets. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(6): 1362-7.
46. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Resveratrol and genistein as adenosine triphosphate-depleting agents in fat cells. *Metabolism* 2011; 60(5): 720-9.
47. 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.
48. Kennedy A, Overman A, Lapoint K, Hopkins R, West T, Chuang CC, et al. Conjugated linoleic acid-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes are attenuated by resveratrol. *J Lipid Res* 2009; 50(2): 225-32.
49. Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem* 2010; 285(11): 8340-51.
50. Pinent M, Castell A, Baiges I, Montagut G, Arola L, Ardevol A. Bioactivity of flavonoids on insulin-secreting cells. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2008; 7(4): 299-308.
51. Zahedi M, Ghasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med* 2013; 4(7): 777-85.
52. 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(5): 3347-56.
53. Zhang Y, Jayaprakasam B, Seeram NP, Olson LK, DeWitt D, Nair MG. Insulin secretion and cyclooxygenase enzyme inhibition by cabernet sauvignon grape skin compounds. *J Agric Food Chem* 2004; 52(2): 228-33.
54. Chen WP, Chi TC, Chuang LM, Su MJ. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells. *Eur J Pharmacol* 2007; 568(1-3): 269-77.
55. Slater SJ, Seiz JL, Cook AC, Stagliano BA, Buzas CJ. Inhibition of protein kinase C by resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637(1): 59-69.
56. Atten MJ, Godoy-Romero E, Attar BM, Milson T, Zopel M, Holian O. Resveratrol regulates cellular PKC alpha and delta to inhibit growth and induce apoptosis in gastric cancer cells. *Invest New Drugs* 2005; 23(2): 111-9.
57. 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): 3657-67.
58. Zhang J. Resveratrol inhibits insulin responses in a SirT1-independent pathway. *Biochem J* 2006; 397(3): 519-27.
59. Frojdo S, Cozzone D, Vidal H, Pirola L. Resveratrol is a class IA phosphoinositide 3-kinase inhibitor. *Biochem J* 2007; 406(3): 511-8.
60. Ramadori G, Gautron L, Fujikawa T, Vianna CR, Elmquist JK, Coppari R. Central administration of resveratrol improves diet-induced diabetes. *Endocrinology* 2009; 150(12): 5326-33.

The Relationship between Resveratrol and Diabetes Mellitus

Omolbanin Kafeshani MSc¹, Reza Ghasvand PhD²

Review Article

Abstract

Background: Resveratrol belongs to a large group of biologically active substances found in plants which are classified as phytoestrogen because of their ability to interact with estrogen receptors. Several beneficial effects of resveratrol are described in the literature such as cardioprotective, anti-cancer, anti-inflammatory and antioxidant actions. There are conflicting evidence about the beneficial effects of resveratrol in treatment and prevention of diabetic complications. So, we decided to explore them in this review.

Methods: Related articles from Google scholar, PubMed, Scopus databases from 2000 to 2010 were searched.

Conclusion: Several useful effects of resveratrol in prevention and treatment of diabetes mellitus were recorded. However, almost all of the studies were conducted in animals that regarding the possible effects in human, similar studies should be proposed in them.

Keywords: Resveratrol, Diabetes, Insulin resistance, Glucose metabolism, Insulin action

Citation: Kafeshani O, Ghasvand R. **The Relationship between Resveratrol and Diabetes Mellitus.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(310): 1993-2005

1- PhD Candidate, Food Security Research Center, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Reza Ghasvand PhD, Email: ghasvand@hth.mui.ac.ir