



## بررسی اثر مصرف رزوراترول بر سطح سرمی آدیپونکتین و لپتین در بیماران دیابتی نوع دو

ایرج نبی پور (MD)<sup>۱\*</sup>، آمنه گرگین (MD)<sup>۲</sup>، نیلوفر معتمد (MD)<sup>۳</sup>، نجمه حاجیان (BSc)<sup>۲</sup>، مصطفی چشم پوش (MSc)<sup>۲</sup>، فرامرز کوشش (MSc)<sup>۲</sup>، علی موحد (PhD)<sup>۲</sup> و \*\*\*

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۲</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

<sup>۴</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۸ - پذیرش مقاله: ۹۷/۱/۲۲)

### چکیده

**زمینه:** رزوراترول پلی فنلی است با منشاء گیاهی و دارای صفات ضد اکسیدانی، ضد التهابی و ضد مقاومت انسولینی می باشد. مطالعات نشان داده اند که مکانیسم عمل این ماده مؤثره از طریق فعال نمودن آنزیم سرتوین ۱ دی استیلاز می باشد. هرچند دیگر مطالعات نشان داده اند که نقش رزوراترول می تواند از مسیرهای متابولیکی دیگر باشد. یکی از این مسیرها اثر تحریکی رزوراترول بر ترشح آدیپونکتین ها می باشد. آدیپونکتین هورمونی است که نقش مهمی در تنظیم حساسیت انسولینی و انتشار انرژی ایفاء می نماید. علاوه بر این، رزوراترول می تواند با مهار افزایش مقاومت مرکزی لپتین از چاقی جلوگیری کند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر رزوراترول بر آدیپونکتین و لپتین در بیماران دیابتی نوع ۲ می باشد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی، تصادفی و دو سو کور بر روی ۵۱ بیمار از مطالعه قبلی که دچار دیابت تپ ۲ بودند انجام پذیرفته است. اطلاعات دموگرافیک و شرح حال پزشکی بیماران به روش مصاحبه جمع آوری شده است. بیماران در گروه مداخله روزی دو بار کپسول های ۵۰۰ میلی گرم رزوراترول (۱ گرم در روز) به مدت ۴۵ روز دریافت کردند. در گروه شاهد نیز کپسول های دارونمای مشابه دو بار در روز به مدت ۴۵ روز دریافت شد. در ابتدای مطالعه فشار خون، وزن، BMI و چربی ها، اندازه گیری سطوح خونی آدیپونکتین و لپتین و نیز تست عملکرد کبد انجام می گیرد. پس از تکمیل دوره ۴۵ روزه مجدداً بررسی ها و تست های ذکر شده صورت می گیرند. تحلیل داده ها با استفاده از آمار توصیفی و T مستقل با به کارگیری از نرم افزار SPSS و ویرایش ۱۸ انجام می گیرد.

**یافته ها:** نتایج این مطالعه نشان داد که هیچ گونه تفاوت معنی داری بین دو گروه مداخله و شاهد از لحاظ سطح خونی آدیپونکتین و لپتین وجود ندارد. هر چند با استفاده از آزمون من ویتنی تفاوت معنی داری بین گروه مداخله و شاهد از نظر سطح خونی لپتین مشاهده گردید ( $P=0/025$ ). یعنی در گروه مداخله، میزان لپتین بیشتر از گروه شاهد بود.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داده است که مصرف رزوراترول به صورت خوراکی (۵۰۰ میلی گرم و دو بار در روز) و به مدت ۴۵ روز در افراد دیابتی نوع ۲، تأثیری بر سطوح خونی آدیپونکتین و لپتین ندارد.

**واژگان کلیدی:** رزوراترول، لپتین، آدیپونکتین، دیابت نوع ۲

\* گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

## مقدمه

بیماری دیابت که به طور عمده و صحیح دیابت شیرین نامیده می‌شود از عمده‌ترین اپیدمی‌های قرن حاضر محسوب می‌شود (۱) و در ۱۰ سال گذشته رخداد آن به بیش از ۵۰ درصد افزایش داشته است (۲). پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۳۰ تعداد این بیماران به دو برابر افزایش خواهد یافت. دیابت نوع ۲ به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات در کشورهای خاورمیانه محسوب می‌شود. در این میان جمهوری اسلامی ایران دارای یکی از بیشترین میزان خطر و شیوع دیابت نوع ۲ می‌باشد که با در نظر گرفتن این مهم می‌تواند جمعیت مورد مطالعه مناسبی برای بررسی اختلالات متابولیک مربوط به بیماری دیابت باشد (۳). اختلال در تولید یا ترشح آدیپوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی ابتلا به دیابت تیپ ۲ نقش دارد. این مواد فعال زیستی شامل آدیپونکتین، ویسفاتین، رزیستین و لپتین می‌باشند (۴ و ۵).

آدیپونکتین و لپتین توسط آدیپوسیت‌های بافت چربی تولید می‌شوند و عملکردهای مختلفی را در بدن از خود بروز می‌دهند و به همین خاطر این دو فاکتور را می‌توان به عنوان هورمون در نظر گرفت. لپتین به عنوان یک سیگنال اساسی برای مغز جهت تنظیم جذب غذا و انرژی عمل می‌کند، که کاهش یا از دست دادن عملکرد لپتین به علت عوامل ژنتیکی یا تغذیه‌ای باعث چاقی می‌شود. در مقابل، یک نقش خاص برای آدیپونکتین به‌طور کامل روشن نشده است. با این حال، مشاهدات تجربی و بالینی متعدد نشان می‌دهد که آدیپونکتین در موارد ناشی از چاقی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد (۶). آدیپونکتین، یک پپتید ۲۴۷ آمینواسیدی با توجه به خواص آنتی‌آتروژنی و ضدالتهابی، نقش بسزایی در هموستاز

انرژی و بروز دیابت نوع ۲ در افراد چاق دارد (۷). سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به چاقی، بیماری شریان کرونری و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد (۴ و ۵). بنابراین کاهش میزان غلظت آدیپونکتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و کسانی که دیابت ندارند اما به انسولین مقاوم هستند، دیده می‌شود (۸). لپتین مصرف انرژی را افزایش می‌دهد و مصرف غذا را کاهش می‌دهد. این آدیپوکین همچنین با کنترل گلیسمی در ارتباط می‌باشد. در برخی مطالعات مشخص شده است که افزایش فیزیولوژیکی لپتین در پلاسما مانع ترشح انسولین می‌شود (۹). پلی‌فنل‌ها ترکیباتی هستند که توسط گیاهان سنتز می‌شوند (۱۰). یکی از این گونه ترکیبات رزوراترول می‌باشد که توسط گیاهان به ویژه در هنگام عفونت‌های قارچی، اشعه ماوراء بنفش و استرس‌های محیطی دیگر از قبیل برودت هوا تولید می‌شود (۱۱). رزوراترول به مقدار قابل توجه‌ای در گیاهان از جمله انگور، بادام زمینی، سویا، انار، تمشک و توت سیاه وجود دارد (۱۲). مکانیسم اثر رزوراترول در خصوص محافظت از قلب بخاطر نقش ضد اکسیدانی، ضد التهابی و اثر بر روی اهداف و مسیرهای مشخص متابولیکی از جمله AMPK و Sirtuin1 (پروتئینی که در بدن انسان توسط ژن SIRT1 کدگذاری می‌شود) و اکسید نیتریک (NO•) می‌باشد (۱۳). قند خون بالا در حالت مزمن و حاد پس از یک وعده غذایی عمده باعث افزایش بار استرس‌های اکسایشی بر روی پروتئین‌ها گردیده و نهایتاً موجب تغییرات در ساختمان آنها و ایجاد التهاب می‌شود. رزوراترول با فعال کردن سیستم مهم SIRT1 می‌تواند باعث مهار استرس‌های اکسایشی سلول گردد که منجر به ایجاد التهاب در دیابتی‌ها

می‌شود (۱۴). در حقیقت رزوراترول از طریق اثرگذاری بر SIRT1 باعث تقویت حساسیت انسولینی می‌شود (۱۵). مطالعات گزارش شده است که رزوراترول بیان و ترشح لپتین را کاهش ولی بیان آدیپونکتین در هر دو طریق آزمایش *in vitro* و *in vivo* را افزایش می‌دهد (۹). تاکنون مطالعات فراوانی بر روی رزوراترول و تأثیر آن در دیابت نوع ۲ انجام گرفته است. بنابراین با توجه به این که تغییرات آدیپوکین‌ها اثر مستقیم بر روی دیابت دارد و از سوی دیگر رزوراترول باعث تنظیم تولید و ترشح آدیپوکین‌ها می‌شود، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر رزوراترول بر سطح آدیپوکین‌ها شامل آدیپونکتین و لپتین در افراد دیابتی تیپ ۲ و نقش رزوراترول در کاهش مقاومت به انسولین از طریق آدیپوکین‌ها می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه بر روی ۵۱ نفر از بیماران دیابتی تیپ دو از مطالعه قبلی (۱۶) که در کلینیک غدد مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس بوشهر مکرراً ویزیت شده‌اند، صورت گرفت و به صورت کار آزمایشی بالینی دوسو کور طراحی شده است. اطلاعات دموگرافیک و شرح حال پزشکی بیماران به روش مصاحبه جمع‌آوری گردید. شرایط ورود بیماران به مطالعه شامل: (۱) سن بین ۲۰ تا ۶۵ سال (۲) حداقل شش ماه تحت درمان با داروهای خوراکی کنترل قند خون (۳) نبودن تحت دریافت هیچگونه درمان آنتی‌اکسیدان نظیر مکمل‌های ویتامینی و آنتی‌اکسیدانی (۴) نداشتن حساسیت به انگور چای سبز یا بادام زمینی. بیماران دارای دیابت تیپ یک، زنان باردار، مادران شیرده، بیماران دارای بیماری‌های قلبی شدید، بیماری‌های کبدی و اختلالات کلیوی بودند. بیماران به صورت

تصادفی به دو گروه کنترل و مداخله تقسیم شدند. بیماران در گروه مداخله روزی دوبار کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرم رزوراترول (۹۹ درصد خالص از شرکت Biotivia کشور آمریکا) به میزان کلی ۱ گرم در روز به مدت ۴۵ روز دریافت کردند. در گروه کنترل نیز کپسول‌های دارونمای مشابه (حاوی سلولز ۳ درصد) دوبار در روز به مدت ۴۵ روز دریافت شد. تمام بیماران داروهای آنتی‌دیابتیک خود را از شروع مطالعه مانند گذشته تا انتهای مطالعه ادامه دادند. در ابتدای مطالعه فشار خون، وزن و BMI، FBS، HbA1c، lipid profile، سطوح خونی آدیپونکتین و لپتین و نیز تست عملکرد کبد مورد بررسی قرار گرفتند و پس از تکمیل دوره ۴۵ روزه نیز این فاکتورها آنالیز شدند. نمونه‌های خون از بیماران تهیه و سانتریفیوژ گردیده و سرم به صورت جداگانه در منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده حفظ و نگهداری شد. بررسی پارامترهای بیوشیمیایی نظیر سطح گلوکز خون، تری‌گلیسیرید و کلسترول توسط دستگاه Selectra 2 autoanalyzer صورت گرفت. سطوح قند خون با روش (enzymatic colorimetric (oxidase kit پارس آزمون و سطوح کلسترول کل سرم و HDL توسط روش آنزیمی cholesterol oxidase phenol aminoantipyrine اندازه‌گیری گردید و سطح LDL توسط فرمول فریدوالد محاسبه شد. HbA1c در نمونه کامل خون بیماران توسط کیت boronate affinity assay اندازه‌گیری گردید. غلظت فاکتورهای آدیپونکتین و لپتین با استفاده از کیت و بر اساس دستورالعمل مربوطه توسط دستگاه الیزا اندازه‌گیری شد. توزیع نرمال داده‌ها توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف تأیید گردید. برای متغیرهای پیوسته از آزمون t مستقل جهت مقایسه دو گروه استفاده شد.

کارآزمایی‌های بالینی جمهوری اسلامی ایران ثبت گردیده است.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۵۱ نفر از بیماران دیابتی صورت گرفت که از این تعداد ۲۲ نفر در گروه کنترل و ۲۹ نفر در گروه مداخله شرکت داشتند. در گروه کنترل ۱۲ مورد مرد و ۱۰ مورد زن و در گروه مداخله نیز ۱۶ مورد مرد و ۱۳ مورد زن بودند که از نظر جنسیت تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ( $P=0/96$ ). در ابتدای مطالعه از بیماران یک سری ارزیابی‌های بالینی و بیوشیمیایی صورت گرفت که در این بین تنها کلسترول تام و LDL بیماران در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌دار داشته است ( $P<0/05$ ). از نظر سایر مسائل بالینی نظیر شاخص توده بدنی و فشار خون و وضعیت کنترل قند خون در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد (جدول ۱).

آزمون t زوجی جهت مقایسه دو متغیر موجود در یک گروه بررسی شد. از آزمون من ویتنی جهت مقایسه تفاوت‌های بین دو گروه مستقل وقتی که متغیرهای وابسته از نوع متغیر پیوسته و بدون توزیع نرمال باشند استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۸ صورت گرفت.

به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. با داشتن حجم نمونه ۵۱ نفر، توان واقعی (achieved power) مطالعه ۸۰ درصد در نظر گرفته می‌شود در حالی که محاسبه توان واقعی آزمون مقایسه آدیپونکتین دو گروه بعد از مداخله نشان داد که توان واقعی ۶۶ درصد بوده است. لذا به نظر می‌رسد که توان مطالعه برای نشان دادن این عدم تفاوت کمتر از توان مورد انتظار یعنی ۸۰ درصد بوده است و لذا انجام مطالعات با حجم نمونه بزرگ‌تر توصیه می‌شود. این مطالعه تحت تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر قرار گرفته و با شماره IRCT201111198129N1 در سیستم ثبت

جدول ۱) پارامترهای اترپومتریکی و بیوشیمیایی و بالینی قبل از مطالعه در گروه کنترل و مداخله			
P value	مداخله	کنترل	پارامترها
۰/۴۲۲	۲۷/۱۵±۳/۲۴	۲۸/۰۴±۴/۵۲	شاخص توده بدنی (Kg/m <sup>2</sup> )
۰/۷۷۵	۱۲۹/۶۱±۱۵/۰۹	۱۲۸/۳۳±۱۶/۳۹	فشار خون سیستولیک (mmhg)
۰/۶۶۱	۷۵/۹۶±۱۰/۰۰	۷۷/۶۶±۱۶/۷۲	فشار خون دیاستولیک (mmhg)
۰/۰۶۰	۱۷۷/۹۲±۴۷/۷۷	۱۵۰/۳۳±۵۳/۶۹	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۳۲۹	۱۸۴/۵۳±۱۱۸/۳۰	۱۵۷/۲۵±۶۸/۸۷	تری گلیسیرید (mg/dl)
۰/۰۳۰	۲۱۰/۹۲±۵۲/۲۷	۱۷۸/۹۵±۴۸/۲۰	کلسترول تام (mg/dl)
۰/۵۶۰	۳۹/۶۴±۸/۵۱	۴۱/۱۷±۹/۸۹	HDL - کلسترول (mg/dl)
۰/۰۰۱	۱۴۳/۷۶±۳۲/۶۱	۱۱۲/۳۹±۳۱/۰۲	LDL - کلسترول (mg/dl)
۰/۱۰۰	۹/۹۶±۴/۴۴	۸/۳۶±۱/۵۱	HbA1C

بنابراین جهت مقایسه آنها بین دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد. آزمون t مستقل نشان داد که قبل از مداخله سطح سرمی لپتین ( $P=0/093$ ) و آدیپونکتین ( $P=0/715$ ) بین دو گروه تفاوت

پس از انجام آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مشخص شد که داده‌های سطح سرمی لپتین و آدیپونکتین قبل و بعد از مداخله در دو گروه کنترل و مداخله دارای توزیع نرمال می‌باشد ( $P>0/05$ ).

معناداری ندارد. همچنین بعد از مداخله نیز در سطح سرمی لپتین ( $P=0/49$ ) و آدیپونکتین ( $P=0/080$ ) (جدول ۲).  
 بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت.

فاکتورها	کنترل	مداخله	آماره t	P value
لپتین قبل از مداخله (ng/ml)	۱۱/۳۸±۱۰/۹۷	۶/۹۳±۵/۴۵	۱/۷۳	۰/۰۹۳
لپتین بعد از مداخله (ng/ml)	۱۱/۷۷±۸/۹۹	۱۰/۰۴±۵/۷۱	۰/۶۸	۰/۴۹
آدیپونکتین قبل از مداخله (µg/ml)	۵۰۶۷/۴۱±۶۰۶۲/۱۷	۳۸۸۵/۸۷±۴۷۲۸/۸۹	۰/۷۵۲	۰/۷۱۵
آدیپونکتین بعد از مداخله (µg/ml)	۳۵۸۱/۴۱±۲۱۱۸/۶۳	۵۲۹۴/۶۲±۴۲۰۱/۶۶	- ۱/۵۳۱	۰/۰۸۰

همچنین آزمون کولموگروف - اسمیرنوف نشان داد که توزیع تغییرات سطح سرمی لپتین و آدیپونکتین از قبل به بعد از مداخله در هر دو گروه نرمال می باشد ( $P>0/05$ ). (جدول ۳)

فاکتورها	کنترل	مداخله	آماره t	P value
لپتین (ng/ml)	-۰/۱۲±۳/۳۰	۱/۶۳±۴/۶۶	-۱/۳۴	۰/۱۸
آدیپونکتین (ng/ml)	-۰/۲۹±۱/۱۰	-۰/۰۰۶±۰/۵۳	-۰/۹۵	۰/۳۴

### بحث

در سال‌های اخیر مطالعات متعددی در مورد منافع رزوراترول در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف به صورت کار آزمایشی بالینی بر روی انسان انجام گرفته و نتایج دلگرم کننده‌ای به دست آمده است. گروهی از پژوهشگران گزارش داده‌اند که رزوراترول می‌تواند به طور معنی داری قند خون و مقدار HbA1c در افراد دیابتی نوع ۲ را کاهش دهد (۱۴ و ۱۷). همچنین پتانسیل رزوراترول در مقابله با بسیاری از بیماری‌ها توسط پژوهشگران گزارش شده است (۱۸). هر چند هنوز مکانیسم عمل این ماده مؤثره به ویژه در مورد نقش آدیپونکتین و لپتین کاملاً مشخص نشده است. مطالعات نشان داده است که رزوراترول باعث پیشگیری از افزایش وزن، چاقی، افزایش لپتین خون، قند خون، مقاومت انسولینی و افزایش سطح خونی آدیپونکتین می‌شود (۱۹). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که قبل از مداخله، سطح سرمی لپتین و

مقایسه تغییرات لپتین ( $P=0/18$ ) و آدیپونکتین ( $P=0/34$ ) بین دو گروه کنترل و مداخله، قبل و بعد از مداخله نشان داد که بین دو گروه تفاوت معناداری وجود ندارد. اگرچه در گروه کنترل سطح لپتین پس از مداخله نسبت به قبل از آن افزایش داشته است، اما به هر حال این تفاوت معنادار نیست. در عین حال، علیرغم نرمال بودن توزیع تغییرات با توجه به بزرگ‌تر بودن قابل توجه انحراف معیار نسبت به میانگین با استفاده از آزمون غیرپارامتری من ویتنی تغییرات لپتین و آدیپونکتین بین دو گروه مقایسه شد. نتایج نشان داد که تغییرات قبل و بعد از مداخله مربوط به لپتین بین دو گروه تفاوت معناداری وجود دارد. ( $P=0/025$ ,  $Z=-2/23$ ) به طوری که تغییرات لپتین در گروه مداخله، بیشتر از گروه کنترل و به سمت افزایش می‌باشد، با این وجود تغییرات آدیپونکتین بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $P=30/07$ ,  $Z=-0/92$ ).

علیرغم مطالعات وسیعی که بر روی مدل‌های حیوانی و کارآزمایی بالینی بر روی انسان انجام پذیرفته و یا در حال انجام است، هنوز از لحاظ علمی و بالینی توصیه مصرف دراز مدت رزوراترول در انسان‌ها توجیه‌پذیر نیست. اکثر مطالعات صورت گرفته در نقاط مختلف جهان در مورد مصرف کوتاه مدت، تعداد کم شرکت کنندگان و دوزهای مصرفی نتایج متفاوتی ارائه داده‌اند.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر تأثیر رزوراترول بر روی غلظت سرمی آدیپونکتین و لپتین معنی‌دار نبوده است. اما پس از انجام آزمون مان ویتنی تغییرات لپتین در قبل و بعد از مداخله بین دو گروه، تفاوت معناداری دارد، به طوری که تغییرات لپتین معنی‌دار بوده است. اما کماکان تغییرات آدیپونکتین بین دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد. در زمان حاضر از رزوراترول نمی‌توان به عنوان درمان جانبی بیماری دیابت حتی با وجود فواید ثابت شده بهره برد. چرا که ممکن است دوز رزوراترول به مقدار کافی نبوده و با توجه به این مسأله می‌توان نتیجه گرفت که در صورت مصرف رزوراترول با این میزان دوز (۱ گرم در روز) و نیز به مدت زمان ۴۵ روز در افراد دیابتی تأثیری معنادار بر روی آدیپونکتین و لپتین رخ نخواهد داد.

### پیشنهادات

به علاوه در قدم اول مطالعات بیشتر بر روی اثر این ماده بر آدیپونکتین و لپتین در انسان با دوزها و طول مدت درمان بیشتر جهت درک بهتر توصیه می‌شود. در قدم دوم بررسی اثر این ماده بر آدیپونکتین و لپتین در انسان در افراد غیر دیابتی توصیه می‌شود. پیشنهاد ما این است که تعداد نمونه‌ها افزایش یابد و تنها بر بیماران دیابتی نوع ۲ تأکید نشود بلکه می‌توان از نمونه‌های انسانی بدون بیماران

آدیپونکتین بین دو گروه تفاوت معناداری ندارد. با وجود اینکه سطح سرمی آدیپونکتین و لپتین در گروه مداخله، بالاتر از گروه کنترل می‌باشد، اما به هر حال این تفاوت معنی‌دار نیست. اما با توجه به مطالعه قبلی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ سطح خونی قندخون و تری‌گلیسرید وجود داشت (۱۶). از لحاظ سایر متغیرهایی نظیر سن و جنس نیز همسان سازی انجام شده ولی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در طی این مطالعه وضعیت کنترل قند خون بیماران (کاهش قندخون و HbA1c و سطوح انسولین و مقاومت به انسولین) بهبود یافته است. گمان می‌رود عدم تغییر معنی‌دار در سطح آدیپوکتین‌ها در این بیماران می‌تواند به علت وجود کنترل قابل قبول بیماری به علت دریافت درمان استاندارد و روتین داروها در قبل از شروع مطالعه باشد. در مورد ارتباط رزوراترول و آدیپونکتین مطالعات مختلفی انجام شده است. برای مثال پالسمی (Palsamy) و همکاران نشان دادند که رزوراترول باعث افزایش سطح آدیپونکتین و سطح پپتید C در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود (۲۰). تام کارنیرو (Tomé-Carneiro) و همکاران نیز افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین در اثر مصرف رزوراترول را نشان دادند (۲۱)، که این نتایج برخلاف نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه دیگری نیز دوس سانتوس کاستا (dos Santos Costa) و همکاران نشان دادند که رزوراترول بیان ژن آدیپونکتین را افزایش می‌دهد (۲۲). در مورد ارتباط رزوراترول و لپتین نیز مطالعات مختلفی انجام شده است. برای مثال اسپیری (Eseberri) و همکاران نشان دادند که رزوراترول سطح mRNA ژن لپتین را کاهش می‌دهد (۹). اسزکودلاسکا (Szkudelska K) و همکاران نیز اثر رزوراترول بر روی ترشح لپتین را بررسی کردند و نشان دادند که رزوراترول ترشح لپتین را مهار می‌کند (۲۳). که این نتایج نیز برخلاف نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

داشته‌اند کمال تشکر دارند. این پروژه تحت حمایت مالی هیچ گونه مؤسسه یا سازمان نمی‌باشد.

دیابتی استفاده نمود. از طرفی افزایش میزان دوز یا دوره درمانی است. که نهایتاً با توجه به پیشنهادات فوق می‌توان به نتایج بهتری دست یافت.

### تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

### سپاس و قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر که در اجرای این طرح همکاری لازم

### References:

- Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care* 2012; 35(5): 943-4.
- Lam DW, LeRoith D. The worldwide diabetes epidemic. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(2): 93-6.
- Liu M, Zhou L, Xu A, et al. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(47): 18302-7.
- Böttner M, Christoffel J, Rimoldi G, et al. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on the pituitary-thyroid-axis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(02): 82-90.
- Giuliani C, Bucci I, Di Santo S, et al. Resveratrol inhibits sodium/iodide symporter gene expression and function in rat thyroid cells. *PloS One* 2014; 9(9): e107936.
- Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 2008; 34(1): 8-12.
- Izadi M, Zarifian A, Eghdami A, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and blood adiponectin in diabetic males. *Iranian South Med J* 2012; 15(2): 101-8.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360(9326): 57-8.
- Eseberri I, Lasa A, Churrua I, et al. Resveratrol metabolites modify adipokine expression and secretion in 3T3-L1 pre-adipocytes and mature adipocytes. *PLoS One* 2013; 8(5): e63918.
- Habauzit V, Morand C. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3(2): 87-106.
- Juhasz B, Varga B, Gesztelyi R, et al. Resveratrol: a multifunctional cytoprotective molecule. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; 11(8): 810-8.
- Giovinazzo G, Ingrassio I, Paradiso A, et al. Resveratrol biosynthesis: plant metabolic engineering for nutritional improvement of food. *Plant Foods Hum Nutr* 2012; 67(3): 191-9.
- Wu JM, Wang Z-R, Hsieh T-C, et al. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001; 8(1): 3-17.
- Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2011; 106(3): 383-9.
- Bashmakov YK, Assaad-Khalil S, Petyaev IM. Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Med Hypotheses* 2011; 77(3): 364-7.
- Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 1-11.
- Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in

- type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res* 2012; 32(7): 537-41.
18. Vang O, Ahmad N, Baile CA, et al. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PloS One* 2011; 6(6): e19881.
19. Franco J, Lisboa P, da Silva Lima N, et al. Resveratrol prevents hyperleptinemia and central leptin resistance in adult rats programmed by early weaning. *Horm Metab Res* 2014; 46(10): 728-35.
20. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(7): 719-31.
21. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27(1): 37-48.
22. Costa Cdos S, Rohden F, Hammes TO, et al. Resveratrol upregulated SIRT1, FOXO1, and adiponectin and downregulated PPAR $\gamma$ 1-3 mRNA expression in human visceral adipocytes. *Obes Surg* 2011; 21(3): 356-61.
23. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. The inhibitory effect of resveratrol on leptin secretion from rat adipocytes. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(10): 899-905.



*Original Article*

# The Effects of Resveratrol Supplementation on the Level of Adiponectin and Leptin in Type 2 Diabetic Patients

I. Nabipour (MD)<sup>1\*</sup>, A Gorgin (MD)<sup>2</sup>, N. Motamedi (MD)<sup>3</sup>, N. Hajian (BSc)<sup>2</sup>, M. Chashmpoosh (MSc)<sup>2</sup>, F. Kooshesh (MSc)<sup>4</sup>, A. Movahed (PhD)<sup>2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup> The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>2</sup> School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>3</sup> The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

<sup>4</sup> Department of Anesthesiology, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences Bushehr, Iran

(Received 28 Jan, 2018 Accepted 11 Apr, 2018)

## Abstract

**Background:** Resveratrol (RSV), one of the most effective natural polyphenolic compounds synthesized by plants, has antioxidant, anti-inflammation and anti-insulin-resistance properties. Some studies suggest that the mechanism of action of RSV is mainly mediated by the deacetylase Sirt1. However, other studies have shown that RSV plays its role through other metabolic routes such as its stimulatory effect on the secretion of adiponectin. Adiponectin is a hormone that plays an important role in the regulation of insulin sensitivity and energy homeostasis. In addition, RSV can control obesity by preventing the development of central leptin resistance. This study aimed to evaluate the effect of RSV on blood concentration of adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes.

**Materials and methods:** This double-blind randomized clinical trial recruited 51 patients with type II diabetes from a previous study. Patients' demographics and medical history were recorded in an interview. The intervention group received 500 mg RSV capsules twice a day for 45 days while the control group received identical placebo capsules. Blood pressure, weight, BMI, lipid profile, blood levels of adiponectin, leptin and liver function tests were measured at baseline. Data were analyzed using descriptive statistics and independent t-test in SPSS 18.

**Results:** There were no differences in the concentration of adiponectin and leptin between the two groups. However, Mann-Whitney test revealed a difference in the concentration of leptin between intervention and control groups ( $p=0.025$ ). That is, the blood level of leptin was significantly more in the intervention group.

**Conclusion:** The results of this study suggest that supplementation of 1 g per day of RSV for 45 days has no effect on the blood level of adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** Resveratrol, leptin, adiponectin, type II diabetes

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Nabipour I, Gorgin A, Motamedi N, Hajian N, Chashmpoosh M, Kooshesh F, Movahed A. The Effects of Resveratrol Supplementation on the Level of Adiponectin and Leptin in Type 2 Diabetic Patients. *Iran South Med J* 2018; 21(4): 267-275

Copyright © 2018 Nabipour, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

\*\*Address for correspondence: The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E-mail: amovahed58@gmail.com

\*ORCID:0000-0002-1785-0883

\*\*ORCID: 0000-0002-1988-4091

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>