دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۱، صفحه ۱۶۶ - ۱۵۵ (فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۵)

ISMJ 2016; 19(1): 155-166

اثرات سودمند رزورترول بر افزایش قندخون و مقاومت انسولینی در دیابت نوع ۲

علی موحد [۱*]

[۱] مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج‌فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۴/۷/۵- پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۱۰)

چکیده

در سال‌های اخیر پژوهشگران بیش از پیش به اهمیت مواد مؤثره گیاهان و میوه‌هایی که در سبد غذایی انسان‌ها قرار دارد پی برده‌اند. دلیل این امر می‌تواند اثرات سوء داروهای شیمیایی و عوارض آن‌ها باشد که دانشمندان را بر آن داشته است که در عوض داروهای شیمیایی از مواد موجود در گیاهان و میوه‌ها با توجه به نقش آن‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف استفاده کنند. رزورترول از پلی‌فنل‌های طبیعی است که در گیاهان یافت می‌شود و اثرات سودمند آن بر سندرم متابولیک منجمله نارسایی‌های قلبی، چاقی و به‌ویژه دیابت نوع ۲ در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان به‌طور وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. در حقیقت نتایج مطالعات بیشماری نشان داده است که رزورترول می‌تواند باعث پیشگیری، کاهش و حتی درمان نارسایی‌های مربوط به دیابت نوع ۲ شود. در دو دهه اخیر پژوهش‌های انجام گرفته بر روی مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان و همچنین نتایج مطالعات فرا تحلیلی، نشانگر نتایج خوشبین کننده در خصوص تأثیر رزورترول بر کاهش قند خون و مقاومت انسولین بوده است. لذا، این مقاله مروری به‌طور خلاصه تأثیر رزورترول و مکانیسم عمل آن بر دیابت نوع ۲ و شاخص‌های مربوطه را در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی بر روی انسان مورد بررسی قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: رزورترول، دیابت نوع ۲، مکانیسم عمل، سندرم متابولیک، مقاومت انسولینی

*بوشهر، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
E-mail: amovahed58@gmail.com

مقدمه

درمان بیماری دیابت

بیماری دیابت که به‌طور عمده و صحیح دیابت شیرین نامیده می‌شود از عمده‌ترین اپیدمی‌های قرن حاضر محسوب می‌شود (۱)، و در ده سال گذشته رخداد آن به بیش از ۵۰ درصد افزایش یافته است (۲). طبق آمار سال ۲۰۰۸ سازمان بهداشت جهانی، حدود ۳۴۷ میلیون از مردم سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند که این عدد ۹/۵ درصد کل جمعیت بزرگسال جهان را شامل می‌شود (۳). نکته حایز اهمیت این است که این روند به سرعت رو به افزایش است و به طوری که تخمین زده شده است تا سال ۲۰۳۰ تعداد این بیماران به دو برابر افزایش خواهد یافت (۴ و ۵).

دیابت شیرین نوع ۲ به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات در نظام سلامت عمومی در کشورهای خاورمیانه محسوب می‌شود، به‌طوری که محاسبات جهانی در مورد شیوع این بیماری، کشورهای خاورمیانه را به عنوان دومین منطقه در جهان در بین مناطق تحت پوشش سازمان بهداشت جهانی به حساب آورده است (۶). برآورد شده است که شیوع بیماری دیابت نوع ۲ در دو دهه آینده در کشورهای خاورمیانه به بیش از دو برابر افزایش یابد (۶).

در میان مواد طبیعی مؤثر بر پیشگیری از عوارض نامطلوب دیابت شیرین، تأثیر ماده مؤثره رزورترول در محافظت و پیشگیری از این گونه شرایط مرگ‌آور در مطالعات متعددی نشان داده شده است. شیوه عمل دیابت شیرین به این صورت است که 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 بروز تغییراتی در ساختمان آن‌ها و ایجاد التهاب می‌شود (۷). در حقیقت این گونه تغییرات هستند که در ایجاد عوارض بیماری دیابت مؤثر می‌باشند. نتایج مطالعات جدیدی که اخیراً انجام گرفته نشان دهنده این موضوع است که رزورترول با فعال کردن سیستم مهم SIRT1 می‌تواند باعث مهار استرس‌های اکسایشی سلول و جلوگیری از ایجاد التهاب در بدن دیابتی‌ها شود (۷ و ۸). در حقیقت رزورترول از طریق اثرگذاری بر SIRT1 باعث تقویت حساسیت انسولینی می‌شود (۷ و ۸).

این‌گونه منافع می‌تواند ناشی از توانایی‌های رزورترول در تحریک مسیرهای متابولیکی درون سلولی باشد که باعث می‌شود سلول‌ها از انسولین و گلوکز به‌طور موثرتری استفاده کنند و نهایتاً منجر به کاهش سطوح خونی گلوکز گردند (۹). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد عروق خونی صدمه دیده ناشی از افزایش غلظت گلوکز، توانایی خود را جهت تنظیم جریان خون در مغز و بافت قلب از دست می‌دهند، که این خود باعث رخداد سکته قلبی و مغزی می‌شود. اخیراً نتایج مطالعات برروی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که درمان با رزورترول به‌صورت طولانی مدت می‌تواند پاسخ‌دهی عروق خونی را در حیوانات دیابتی اصلاح نماید (۱۰).

با مشخص شدن مکانسیم عمل رزورترول، نقش محافظتی آن در مقابل اشکال مختلف عوارض ناشی از دیابت به طور واقعی اطمینان‌بخش است. در ادامه برخی از پژوهش‌هایی که نقش محافظتی رزورترول را مورد بررسی قرار داده‌اند آورده شده است.

رزورترول ممکن است در درمان و پیشگیری از سندرم پا در دیابتی‌ها که با از دست دادن وسیع عمل عصب‌ها و جریان خون در پا همراه است و سالانه به‌طور وسیعی منجر به قطع اعضاء تحتانی بدن در اقصی نقاط جهان می‌شود، مؤثر باشد (۱۰). مطالعات

حیوانی انجام گرفته در سال ۲۰۱۱ نشان دهنده این است که درمان با رزورترول می‌تواند صدمات ناشی از التهاب و استرس‌های اکسایشی را کاهش داده و باعث مهار پیشرفت بیماری‌های کلیوی شود (۹). در کنار این موارد، از آنجا که از دست دادن ماهیچه‌ها و اختلال در متابولیسم چربی‌ها در بیماران دیابتی بسیار معمول است، اخیراً نتایج یک مطالعه نشان داده است که رزورترول باعث بهبود هر دو مسئله می‌شود (۱۰). به علاوه، نشت غیر طبیعی از دیواره عروق یکی از علت‌های عمده بیماری چشم در دیابتی‌ها می‌باشد، شرایطی که در مدل حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که می‌تواند توسط درمان با رزورترول کاملاً مهار شود (۱۱).

نتایج مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده است که تغییرات روش زندگی، سن و شهرنشینی با شیوع بیماری دیابت ارتباط مستقیم دارد (۱۲). اصلاحات در روش زندگی منجمله ورزش هوازی و منظم روزانه و رژیم غذایی مناسب می‌تواند موجب ارتقاء وضعیت سلامت بیماران دیابتی و کاهش عوارض مرگ و میر در آن‌ها شود. بنابراین مداخلات مناسب در روش زندگی و به خصوص در رژیم غذایی جزء دستورالعمل‌های توصیه شده برای بیماران دیابتی در سطح جهان است (۱۳). گرچه نتایج مطالعات نشان داده است که مصرف روزانه سه بار یا بیشتر میوه‌جات مختلف تأثیر عمده‌ای در کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ ندارد (۱۸-۱۴)، اما گروهی از پژوهشگران گزارش داده‌اند که مصرف زیاد انگور به‌طور معنی‌داری با کاهش خطر دیابت نوع ۲ همراه است. در این بررسی‌ها، پژوهشگران نشان داده‌اند که مصرف بیشتر برخی از میوه‌ها به خصوص انگور، انواع توت‌ها و سیب به‌صورت خام به‌طور معنی‌داری با کاهش خطر دیابت نوع ۲ همسو است، در حالی‌که مصرف همین میوه‌ها بصورت شربت و یا کمپوت خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد (۱۹).

رزورترول یکی از ترکیبات پلی‌فنل طبیعی موجود در پوست انگور سیاه، چای سبز، انواع توت‌ها و بادام زمینی می‌باشد و گزارش شده است که مصرف آن با یک دوز بین ۲/۵ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز موجب ارتقاء تحمل گلوکز و حساسیت انسولینی در مطالعات متعدد مدل حیوانات آزمایشگاهی گردیده است (۲۳-۲۰). در ادامه، مکانیسم عمل رزورترول و نقش آن در کنترل و پیشگیری از عوارض بیماری دیابت در مطالعات مدل حیوانی و کار آزمایی‌های بالینی بر روی انسان مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

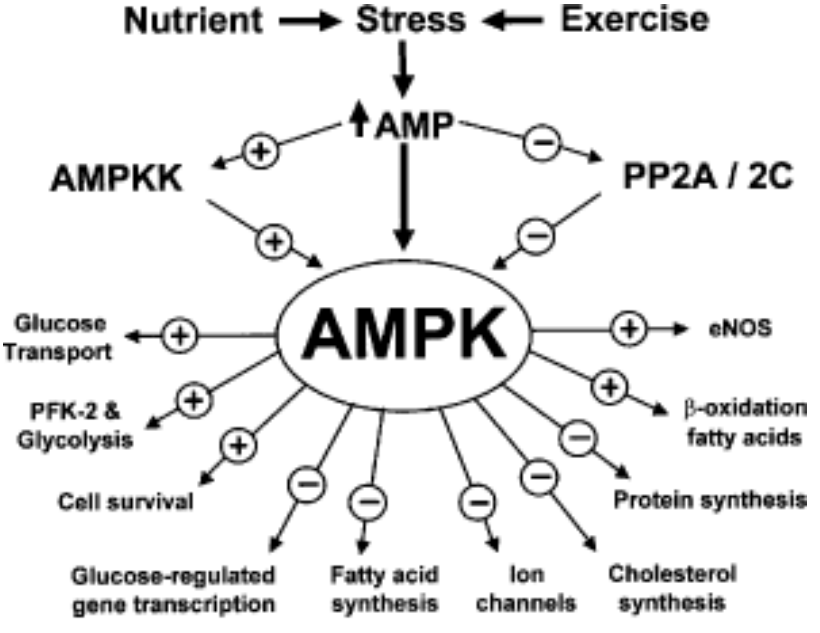
مکانیسم عمل رزورترول در کنترل و پیشگیری از عوارض بیماری دیابت

مسیرهای حس‌گر تغذیه‌ای، منجمله پروتئین کیناز فعال وابسته به AMP (AMPK) و خانواده‌ای از سرتوئین‌ها (SIRT1)، به عنوان اهداف کلیدی برای مداخلات جدید در درمان دیابت نوع ۲ و همچنین عدم کارایی مسیرهای متابولیکی به تازگی به دنیای علم و پژوهش معرفی گردیده‌اند (۲۶-۲۴). این مسیرهای متابولیکی توسط محدودیت کالری و ورزش که هر دو با کاهش خطر دیابت نوع ۲ و دیگر بیماری‌ها ی سندرم متابولیک ارتباط مستقیم دارد (۲۷)، و همچنین داروهای کنترل کننده دیابت منجمله متفورمین تحریک می‌شوند (۲۸ و ۲۹). رزورترول به عنوان یک محرک قوی برای SIRT1 و به‌طور غیرمستقیم از طریق فعال‌سازی آنزیم AMPK توان بالقوه خود را در مقابله با فرایندهای متعدد پاتولوژیکی منجمله دیابت نوع ۲ و ناخوشی‌های مرتبط با آنکه با

رژیم غذایی نامناسب و بی‌تحرکی همسو است، نشان می‌دهد (۳۰ و ۳۱). در ادامه نحوه‌ی عمل دو مسیر متابولیکی که رزورترول از طریق آن‌ها در کنترل بسیاری از بیماری‌ها به‌ویژه دیابت نوع ۲ تأثیر می‌گذارد مورد بحث قرار خواهد گرفت.

فعالیت AMPK

آدنوزین منوفسفات پروتئین کیناز (AMPK)، آنزیمی است که در حفظ و انتشار انرژی درون سلولی نقش دارد و نیز در بسیاری از بافت‌ها منجمله کبد، مغز و ماهیچه‌های اسکلتی فعالیت دارد. فعالیت این آنزیم به‌صورت افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، سنتز اجسام کتونی در کبد، مهار سنتز کلسترول، سنتز چربی‌ها، بازجذب تری‌گلیسرید و تحریک ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا در لوزالمعده می‌باشد (شکل ۱) (۳۲). استرس‌های پاتولوژیکی بیشماری ازجمله هیپوکسی، استرس‌های اکسایشی، کاهش گلوکز خون، ورزش و تغییرات هورمون‌های دخیل در مکانیسم گرسنگی و سیری از قبیل لپتین و آدیپونکتین باعث فعال شدن AMPK می‌شوند (۳۳). علاوه بر این AMPK به‌طور معکوس موجب تنظیم فرایندهای بیوسنتز مثل سنتز پروتئین‌ها و گلوکونئوژنز که نیاز به مصرف ATP دارند می‌شود (۳۲). به‌طور کلی این نظریه وجود دارد که رزورترول با افزایش بیوجنیز میتوکندریایی از طریق تحریک فعالیت آنزیم AMPK در کنترل دیابت نوع ۲ نقش دارد (۳۴).



شکل ۱): تنظیم AMPK و نقش آن در حفظ و انتشار انرژی درون سلولی

سرتوئین‌ها

پاسخ‌های سیستم عملکرد سرتوئین‌ها به عوامل محیطی و همچنین نقش آن‌ها در سلامتی و بیماری در حال حاضر کاملاً شناسایی نشده و اطلاعات موجود در این خصوص در حد بسیار کم است. نتایج برخواسته از پژوهش‌های انجام شده بر روی

سرتوئین‌ها ، نشان‌دهنده ارزش‌های روز افزون آن‌ها است که شامل پاسخ سیستم بیولوژیکی پیچیده و وسیعی می‌باشد و بر بسیاری از مولکول‌های ناظم دیگر بدن و همچنین مسیرهای متابولیکی گوناگون تأثیر می‌گذارند (۳۵).

سرتوئین‌ها که به ژن‌های تنظیم کننده اطلاعات خاموش معروف می‌باشند، خانواده‌ای از پروتئین‌های کاملاً حفاظت شده هستند، به طوری‌که تقریباً در همه گونه‌ها از باکتری گرفته تا پستانداران، یک یا چند نوع سرتوئین وجود دارد. از این میان، در پستانداران هفت ژن سرتوئین (SIRT1 to SIRT7) شناسایی شده است. این هفت ژن، هفت آنزیم سرتوئین را کدگذاری می‌کنند که این آنزیم‌ها به صورت دی‌استیلازها یا منو-ADP- ریبوزیل ترانسفرازها عمل می‌کنند. تمام آنزیم‌های سرتوئین‌ها به عنوان ژن‌های تنظیم‌کننده مطرحند و حتی ژن‌های دیگر را هم کنترل می‌کنند. فرض بر این است که آن‌ها نقش مهمی در پاسخ موجودات به انواع معینی از استرس‌ها و مسمومیت‌ها ایفا می‌نمایند. سرتوئین‌ها تولید مثل و طول عمر بیولوژیکی را در موجودات کوچک‌تر شبیه باکتری‌ها و مخمرها تنظیم می‌کنند و به نظر می‌رسد که روی جنبه‌های بیولوژیکی بیماری‌های مربوط به پیری در پستانداران نیز اثر می‌گذارند (۳۶). سرتوئین‌ها می‌توانند بر رونویسی ژن‌ها، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها (آپپتوز) و مقاومت در مقابل استرس‌ها اثر بگذارند و همچنین باعث تنظیم بازدهی انرژی در حین محدودیت مصرف کالری شوند. مطالعات تجربی متعددی در مورد دیابت وجود دارد که ارتباط بین سرتوئین با عوارض دیابت را نشان می‌دهد (۳۷). نتایج یکی از این مطالعات نشانگر این موضوع است که در افراد دیابتی، سطح سرتوئین ۱ با میزان پروتئین ادرار رابطه دارد، و بدین صورت سرتوئین موجود در پروکسیمال تیوبیولز افراد دیابتی، آن‌ها را علیه آلبومین اوری محافظت می‌کند. این کار از طریق حفظ غلظت نیکوتین آمید منونوکلئوتید در اطراف گلومرولا انجام می‌گیرد که نهایتاً منجر به کنترل عمل پودوسایت می‌شود (۳۷).

مطالعات برروی حیوانات آزمایشگاهی دیابتی

نتایج مطالعات متعددی که بر روی حیوانات آزمایشگاهی که در وضعیت دیابتی قرار گرفته‌اند به‌دست آمده، نشان می‌دهد که مصرف ترکیب رزورترول می‌تواند از طریق تأثیرگذاری بر مسیرهای متابولیکی مختلف به طور معنی‌داری باعث پیشگیری، کاهش و یا اصلاح اختلالات مربوط به دیابت نوع ۲ در اندام‌های بدن انواع مدل‌های حیوانی منجمله موش‌ها و خوک‌ها شود (۴۲-۳۸). علاوه بر این، پژوهش‌هایی که اخیراً انجام گرفته مشخص نموده است که مصرف رزورترول توسط موش‌های دیابتی می‌تواند میزان غلظت HbA1c را در خون آن‌ها کاهش دهد. دقت در این نتایج نشان دهنده عکس‌العمل بدن در پاسخ به مصرف رزورترول به صورت کاهش گلوکز خون می‌باشد (۲۷ و ۲۸).

نقش و عملکرد رزورترول و اثرات سودمند آن در کنترل گلوکز خون ممکن است در قالب جنبه‌های زیر توضیح داده شود:

۱-مصرف رزورترول می‌تواند باعث فعال شدن بیان ژن سرتوئین شود که به دنبال آن محدودیت انرژی حاصل می‌شود و در نتیجه اثرات مفید آن در کنترل گلوکز خون فراهم می‌گردد. مسیرهای متابولیکی از قبیل AMPK- فعال و خانواده‌ای از سرتوئین‌ها که به‌صورت عوامل رونویسی عمل می‌کنند (SIRT1) به

عنوان اهداف کلیدی برای مداخلات جدید جهت درمان دیابت نوع ۲ و عدم کارایی عمومی متابولیسم بدن مورد توجه قرار گرفته‌اند. این گونه مسیرهای متابولیکی توسط ورزش و محدودیت مصرف کالری که هر دو با کاهش خطر دیابت نوع ۲ و دیگر بیماری‌های سندرم متابولیکی همراه است فعال می‌گردند و همچنین مورد هدف داروهای کنترل کننده دیابت منجمله متفورمین هستند (۲۹ و ۳۰).

۲-رزورترول با افزایش فعالیت گلوت ۴ که انتقال دهنده گلوکز وابسته به انسولین است، آغازگر بازجذب سلولی گلوکز می‌باشد. نتایج مطالعاتی که بر روی یک مدل حیوانی انجام پذیرفته نشان می‌دهد که رزورترول به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطوح گلوکز خون در موش‌های غیردیابتی در مقایسه با دیابتی‌ها می‌گردد. این بدان معنا است که اثر رزورترول بر روی هیپرگلیسمی وابسته به انسولین نمی‌باشد (۴۳). بنابراین مکانیسم عمل رزورترول در این مورد به دو صورت زیر می‌تواند توضیح داده شود:

الف- رزورترول از طریق تحریک بعضی از اجزاء مشابه نشانه‌پرداز داخل سلولی انسولین در بافت قلب، از قبیل eNOS، Akt که خود از طریق مسیر AMPK عمل می‌کند، اثر کنترل‌کننده هیپر گلیسمی خود را اعمال می کند.

ب- رزورترول ممکن است از طریق تنظیم وضعیت کاواولین -۱ و کاواولین -۳ که نقش اساسی در جایگیری گلوت ۴ و باز جذب سلولی گلوکز در بافت قلب موش‌هایی که توسط استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شده بودند موجب کاهش قند خون شود (۴۴ و ۴۵).

در مطالعه دیگری در همین زمینه که بر روی مدل موش‌های دیابتی شده (با استرپتوزوتوسین) و مبتلا به بیماری کم‌خونی (ایسکمی- ریپرفیوژن) بافت قلب انجام گرفته، نشان می‌دهد که درمان با ترکیبی از انسولین و رزورترول به‌طور همزمان می‌تواند از طریق فعال نمودن نقش حفاظتی نشانه پرداز (Akt/Glut4) و توقف عوارض نقش iNOS، نیتروتیروزین و سوپر اکسید آنیون مؤثر باشد. گرچه در همین مطالعه گزارش شده است که انسولین باعث جلوگیری از سودمندی رزورترول در درمان موش‌های دیابتی که دچار سکته قلبی حاد بودند شده است (۴۶).

در گذشته یافته‌های مطالعات زیادی نشان داده‌اند که رزورترول به‌طور مؤثری غلظت پلاسمایی انسولین را در مدل موش‌های دیابتی شده به وسیله رژیم غذایی کاهش و حساسیت آن را افزایش می‌دهد (۳۱ و ۳۲). توضیحات و مکانیسم عمل‌های متعددی برای این گونه یافته‌ها به‌طور مختصر در زیر آورده شده است:

۱-رزورترول قادر است که ترشح انسولین از سلول‌های تازه جدا شده از جزایر پانکراس موش را مهار کند و از این طریق تخریب سلول‌های بتا را که ناشی از بیش تحریکی مزمن ایجاد شده است را کاهش دهد. این اثر مفید رزورترول برروی غده پانکراس ممکن است در نتیجه نقش مهار کنندگی این ماده مؤثره در عمل سیتوکین‌ها که از طریق کاهش اتصال DNA با عامل رونویس هسته‌ای Kβ- و تولید اکسید نیترات (NO) به‌وجود می‌آید باشد (۳۳ و ۳۴).

۲-رزورترول می‌تواند بیان ژن AKt که به عنوان تنظیم‌کننده مسیرهای نشانه‌پرداز انسولین شناخته شده است را فعال کند (۴۷).

۳-همچنین رزورترول می‌تواند با کاهش استرس سلولی، مهار بیان ژن التهابی و افزایش فعالیت پذیرنده γ القاحی پراکسیزوم‌ها از التهاب جلوگیری کند (۳۵).

۴-مصرف رزورترول ممکن است با کاهش پاسخ التهابی باعث اصلاح مقاومت انسولین در موش‌های دیابتی شود (۲۷).

کارآزمایی بالینی بر روی انسان در مورد بیماری دیابت

از نتایج پژوهش‌های متعددی که بر روی مدل‌های حیوانی گوناگون انجام پذیرفته معلوم شده است که رزورترول می‌تواند به‌طور همزمان اثرات سودمند مداخلات جاری در مورد درمان دیابت نوع ۱ و ۲ را ارتقاء بخشد (۱۶). این‌گونه یافته‌های دلگرم‌کننده باعث شده است که پژوهشگران کارآزمایی‌های بالینی متعددی را به انجام برسانند که این خود موجب شناسایی بیشتر سودمندی‌های رزورترول در درمان بیماری‌های سندرم متابولیکی من‌جمله چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی- عروقی و همچنین سلامتی عمومی انسان‌ها گردیده است (۱۷). گرچه یافته‌های دلگرم کننده‌ای در مورد سودمندی‌های رزورترول به‌دست آمده است، اما متخصصین بالینی هنوز انگیزه کافی برای استفاده از رزورترول در درمان بیماری دیابت نوع ۲ ندارند. بنابراین پژوهش‌های فارماکولوژیکی و داروشناسی گسترده‌تری باید انجام پذیرد تا اینکه معلوم شود آیا رزورترول می‌تواند به عنوان یک داروی جایگزین و یا مشابه محصولات دارویی کنونی در درمان دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد یا خیر.

در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده، در بعضی از موارد تفاوت‌هایی در روش‌های اجرایی به چشم می‌خورد و نیز وجود عوامل مخدوش‌کننده متعدد باعث یافته‌های متضاد می‌گردد، که می‌تواند موجب ایجاد موانع در سر راه استفاده از نتایج پژوهش‌ها در طبابت‌های بالینی شود (۱۸). به عنوان مثال، در یک کارآزمایی بالینی وضعیت بیماران از نظر میزان HbA1c، به عنوان هدف اصلی و همچنین وزن بدن، شاخص توده بدن (BMI)، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، چربی‌ها، اوره، کراتینین و پروتئین مورد ارزیابی قرار گرفت (۴۸). نتایج این مطالعه اولیه امکان اثرات سودمند مصرف رزورترول (۲۵۰ میلی‌گرم در روز) به‌صورت خوراکی و به مدت سه ماه در کنترل عوامل خطر افزایش قند خون و بیماری‌های قلبی عروقی را نشان داده است. بدین صورت که میزان HbA1c، فشار خون سیستولیک، کلسترول تام و پروتئین تام خون را به‌طور معناداری کاهش داده است. هر چند این مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله تعداد کم شرکت‌کنندگان، نداشتن دارونما و عدم ارزیابی شاخص‌های خونی مربوط به انسولین می‌باشد.

در مطالعه دیگری که با غلظت‌های متفاوت رزورترول (۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم) انجام گرفته گزارش شده است که رزورترول از طریق فعال نمودن AMPK باعث افزایش حساسیت انسولین و جذب گلوکز در سلول‌های عصبی می‌شود. در این مطالعه دوز مصرفی ۱۰۰ میلی‌گرمی بیشترین اثر را داشته است. اما از محدودیت‌های این پژوهش تعداد کم بیماران (۱۹ نفر) و فقط بر روی جنس مذکر بوده است (۴۹). نتایج گروه دیگری از پژوهشگران به‌طور واضح مشخص نموده است که مصرف رزورترول به‌صورت مکمل و همراه با داروهای استاندارد کنترل‌کننده دیابت (متفورمین و گلی بن کلامید) منافع زیادی در کنترل بیماری دیابت دارد که به‌صورت کاهش شاخص‌های خونی شامل گلوکز خون، HbA1c، انسولین، مقاومت انسولین و همچنین بهبود وضعیت سطوح HDL خون، خود را نشان می‌دهد (۵۰). برخلاف نتایج گزارش شده از قبل که تأثیر مثبت خفیف رزورترول بر دیابت را

نشان داده است (۴۸ و ۴۹))، در این مطالعه اثرات قوی رزورترول را در بهبودی بیماری دیابت نوع ۲ و حساسیت انسولین گزارش شده است (۵۰). همچنین این مطالعه تفاوت زیادی با مطالعات قبل داشته است، بدین صورت که دوز مصرفی رزورترول ۱۰۰۰ میلی‌گرم و به‌صورت دو بار در روز (هر بار ۵۰۰ میلی‌گرم) و به مدت ۴۵ روز بر روی ۶۱ بیمار و در مقایسه با گروه دارونما انجام پذیرفته است. اثرات سودمند رزورترول با دوز مصرفی ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز در بهبودی حساسیت انسولین و سطوح خونی گلوکز بعد از صرف غذا در بزرگسالان پیش دیابتی گزارش شده است (۵۱). با وجودی که در این مطالعه رزورترول کاملاً قابل تحمل و بی‌خطر نشان داده شده است، چون به‌طور مقدماتی و بدون داشتن گروه کنترل یا دارونما انجام گرفته و ممکن است تغییرات در رژیم غذایی یا فعالیت‌های ورزشی افراد بر روی نتایج اثرگذار بوده باشد، ضروری است مطالعات با دوره زمانی و جمعیت بیشتر در این خصوص انجام شود تا نتایج مورد تأیید قرار گیرد.

در گزارش دیگری نشان داده شده است که رزورترول با دوز مصرفی بالا (۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز) و به مدت ۴ هفته هیچ‌گونه تأثیر معنی‌داری بر شاخص‌های خونی از جمله حساسیت انسولین، متابولیسم گلوکز، اکسیداسیون چربی‌ها ، مارکرهای التهابی و متابولیکی نداشته است که این نتیجه برخلاف نتایجی است که از مطالعات بر روی مدل‌های مختلف حیوانی به‌دست آمده است(۵۲). بنابراین، توجیه اینکه مصرف رزورترول به عنوان مکمل غذایی انسان اثرات سودمندی بر شاخص‌های متابولیکی مخصوصاً در افراد چاق ولی سالم دارد دچار تردید می‌کند (۵۲). با این حال، گروهی از پژوهشگران ضمن در نظر داشتن نتایج ضد و نقیض به دست آمده در مورد اثرات سودمند رزورترول بر کنترل قند خون و حساسیت انسولین، طی یک مطالعه فرا تحلیل (متا آنالیز) که با استفاده از نتایج گزارش شده توسط یازده طرح کارآزمایی بالینی مختلف، تأثیر سودمند رزورترول بر قند خون و شاخص‌های حساسیت انسولین را مورد تأیید قرار داده‌اند (۵۳).

نتایج این مطالعه نشان داده است که مصرف رزورترول می‌تواند قند خون ناشتا، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله (Hb A1c) و مقاومت انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۲ به طور معنی‌داری کاهش دهد. هر چند در این مطالعه هیچ‌گونه أاثیری بر شاخص‌های مربوط به گلوکز خون در افراد غیر دیابتی مشاهده نشده است.

علاوه بر این، تحلیل‌های زیر گروهی و حساسیتی، نشانگر این موضوع است که اثرات ترکیبی رزورترول و داروهای استاندارد بر قند خون ناشتا و غلظت انسولین در افراد غیردیابتی تحت تأثیر شاخص توده بدنی، طراحی مطالعه، دوز مصرفی، طول زمان مطالعه و همچنین قیاس جداد (Jadad scale)[1] قرار نگرفته است. بنابراین، مطالعات بیشتری با کیفیت بالاتر لازم است تا سودمندی‌های بالقوه رزورترول در کنترل و یا درمان انواع بیماری‌ها را در انسان مورد ارزیابی قرار دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش‌های انجام شده در مورد اثرات سودمند رزورترول بر دیابت نوع ۲ و شاخص‌های خونی مربوط به آن منجمله مقاومت انسولین، همچنین یافتن مکانیسم عمل‌های این ماده مؤثره به ویژه نقش

[1] مقیاس جداد (Jadad scale): روشی است که به‌طور مستقل کیفیت طراحی کارآزمایی بالینی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد.

سرتوئین‌ها و آدنوزین منو فسفات کیناز (AMPK) خوشبین کننده می‌باشد. مطالعات فرا تحلیلی که نتایج یازده کارآزمایی بالینی را مورد بررسی قرار داده است دلالت بر اثبات این موضوع دارد.

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 رزورترول در انسان‌ها توجیه‌پذیر نیست. اکثر مطالعات انجام گرفته در نقاط مختلف جهان در مورد مصرف کوتاه مدت، تعداد کم شرکت کنندگان و دوزهای مصرفی، نتایج متفاوتی ارائه داده‌اند. همچنین زیست دسترسی کوتاه مدت رزورترول مشکلات و سؤالات دیگری را در مورد سودمندی‌های رزورترول مطرح می‌کند، که این خود می‌تواند زمینه پژوهش‌های آینده باشد. علی‌رغم تمام نتایج معنی‌دار و ارزشمند گزارش شده در مورد اثرات بیولوژیکی رزورترول بر دیابت، اما هنوز مطالعات بر روی مقایسه پتانسیل این پلی‌فنل با داروهای اختصاصی ضد دیابت و یا اثرات مصرف همزمان آن با این گونه داروها بسیار محدود می‌باشد. بنابراین، فقط آینده تعیین خواهد نمود که آیا در حقیقت رزورترول می‌تواند به طور موفقیت‌آمیزی در روش‌های درمانی بالینی مورد استفاده قرار گیرد و یا به عنوان یک داروی استاندارد بخشی از رژیم درمانی بیماران دیابتی را تشکیل دهد.

سپاس و قدردانی

نویسنده مقاله از آقای دکتر علی حمیدی مدیر امور فرهنگی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به دلیل همکاری در ویراستاری مقاله صمیمانه کمال سپاس را دارند.

References:

1.Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
2.Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.
3.de Vriese AS, Tilton RG, Elger M, et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 993-1000.
4.Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94: 311-321.
5.Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. Diabetes Res Clin Pract 2012; 98: 524-525.
6.Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res . Clin. Pract. 2009; 87:4–14.
7.Brasnyo P, Molnar GA, Mohas 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: 383-389.
8.Bashmakov YK, Assaad-Khalil S, Petyaev IM. Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Med Hypotheses* 2011; 77: 364-367.
9.Chang CC, Chang CY, Wu YT, et al. Resveratrol retards progression of diabetic nephropathy through modulations of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and AMP-activated protein kinase. *J Biomed Sci* 2011; 18: 47.
10.Chen KH, Cheng ML, Jing YH, et al. Resveratrol ameliorates metabolic disorders and muscle wasting in streptozotocin-induced diabetic rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011; 301: E853-E863.
11.Kim YH, Kim YS, Roh GS, et al. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e31-e37.

12.Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782-787.
13.Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, et al. Implementation and effectiveness of the first community lifestyle intervention programme to prevent Type 2 diabetes in Greece. The DE-PLAN study. Diabet Med 2010; 27:459-465.
14.Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2007; 25: 2361-2369.
15.Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet and risk of clinical diabetes in women. Am J Clin Nutr 1992; 55:1018-1023.
16.Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, et al. Carbohydrates, dietary fiber, and incident of type 2 diabetes in older women. Am J Clin Nutr 2000; 71: 921-930.
17.Liu S, Serdula M, Janket SJ, et al. A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004; 27: 2993-2996.
18.Montonen J, Jarvinen R, Heliovaara M, et al. Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 441-448.
19.Muraki I, Imamura F, Manson JE, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. BMJ 2013; 347: f5001.
20.Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444: 337-342.
21.Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006; 127: 1109-1122.
22.Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. Cell Metab 2007; 6: 307-319.
23.Um JH, Park SJ, Kang H, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. Diabetes 2010; 59: 554-563.
24.Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. Diabetes 2012; 61: 23-29.
25.Chalkiadaki A, Guarente L. Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 287-296.
26.Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, et al. Are sirtuins viable targets for improving healths and lifespan? Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 443-461.
27.Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, et al. Of mice andmen: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. Ageing Res Rev 2012; 11: 390-398.
28.Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001; 108: 1167-1174.
29.Zheng Z, Chen H, Li J, et al. Sirtuin 1-mediated cellular metabolic memory of high glucose via the LKB1/AMPK/ROS pathway and therapeutic effects of metformin. Diabetes 2012; 61: 217-228.
30.Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature 2003; 425: 191-196.
31.Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell 2012; 148: 421-433.
32.Winder WW, Hardie. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. Am J Physiol 1999; 277: E1-E10.
33.Hardie DG, Scott JW, Pan DA, et al. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. FEBS Lett 2003; 546: 113-120.
34.Kitada M, Kume S, Imaizumi N, et al. Resveratrol Improves Oxidative Stress and Protects Against Diabetic Nephropathy through Normalization of Mn-SOD Dysfunction in AMPK/SIRT1-Independent Pathway. Diabetes, 2011; 60: 634-364.
35. Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: Part 1. Altern Med Rev 2010; 15: 245-263.
36.Vinciguerra M, Fulco M, Ladurner A, et al. SirT1 in muscle physiology and disease: Lessons from mouse models. Dis Model Mech 2010; 3: 298-303.
37.Tikoo K, Singh K, Kabra D, et al. Change in histone H3 phosphorylation, MAP kinase p38, SIRT 2 and p53 expression by resveratrol in preventing streptozotocin induced type I diabetic nephropathy. Free Radic Res 2008; 42: 397-404.

38.Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 493-506.
39.Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. Nature 2007; 450: 712-716.
40.Burgess TA, Robich MP, Chu LM, et al. Improving glucose metabolism with resveratrol in a swine model of metabolic syndrome through alteration of signaling pathways in the liver and skeletal muscle. Arch Surg 2011; 146: 556-564.
41.Marchal J, Blanc S, Epelbaum J, et al. Effects of chronic calorie restriction or dietary resveratrol supplementation on insulin sensitivity markers in a primate, Microcebus murinus. PLoS One 2012; 7: e34289.
42.Fiori JL, Shin YK, Kim W, et al. Resveratrol prevents beta-cell dedifferentiation in nonhuman primates given a high-fat/high sugar diet. Diabetes 2013; 62: 3500-3513.
43.Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. Free Radic Biol Med 2007; 43: 720-729.
44.Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Zhan L, et al. Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the aveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signaling pathway in diabetic myocardium. J Cell Mol Med 2008; 12: 2350-2361.
45.Chi TC, Chen WP, Chi TL, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic Ef fect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats, Life Sci 2007; 80:1713-1712.
46.Huang JP, Huang SS, Deng JY, et al. Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin. Free Radic Biol Med 2010; 49: 1710-1721.
47.Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. Free Radic Biol Med 2007; 43:720-729.
48.Bhatt JK, Thomas S, Nanjan M. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Nutr Res 2012; 32: 537-541.
49.Brasny´o P, Moln´ar GA, Moh´as M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. British J Nutr 2011; 106: 383-389.
50.Movahed A, Nabipour I, Lieben Louis X, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. Evidence-Based complementary and alternative medicine 2013: 11.
51.Ronnett GV, Ramamurthy S, Kleman AM, et al. AMPK in the brain: its roles in energy balance and neuroprotection. J Neurochem 2009; 109: 17-23.
52.Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67: 1307-1312.
53.Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, 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: 1186-1195.

ISMJ 2016; 19(1): 155-166

Review Article

Beneficial effects of resveratrol on reducing blood glucose and insulin resistance in T2DM

A. Movahed [1*]

[1] ***The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran***

(Received 27 Sep, 2015 Accepted 1 Dec, 2015)

Abstract

In recent years, the active compounds from the plants and fruits, which have been used in the human foods regimen, have received increased attention in medical research. Therefore, the side effects of chemical drugs and their complications have persuaded the scientists to look into the active compounds of fruits and plants, to find their useful effects in prevention and treatment of different diseases. One of such compounds is resveratrol, a natural poly phenol found prefavorably in grapes and berries. Its useful effects on metabolic syndrome, including cardiovascular diseases, fatness and T2DM, have been extensively studied in animal models and human clinical trials. In fact the results from numerous studies have shown that resveratrol may be useful in the prevention and even treatment of type 2 Diabetes. Over the past two decades, the results of investigations conducted on animal models and clinical trials on human and, meta analysis applied, regarding the effectiveness of resveratrol in reducing fasting blood sugar and insulin resistance have been promising. Therefore, in this review I will discuss the useful effects of resveratrol and its mechanism of action on type 2 Diabetes and related parameters, in different models including animals and human clinical trials.

Key words: Resveratrol, type 2 diabetes, mechanism of action, metabolic syndrome, insulin resistance

[*] *Address for correspondence*:: Ali Movahed PhD, The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: amovahed58@gmail.com