

Resveratrol ile Üzümde Gelen Sağlık

Health from Grape by Resveratrol: Review

Dr. Nurhan KESKİN^a
Dr. Tefvik NOYAN,^b
Dr. Birhan KUNTER^c

^aBahçe Bitkileri AD,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Ziraat Fakültesi, Van
^bBiyokimya AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun
^cBahçe Bitkileri AD,
Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 25.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nurhan KESKİN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri AD,
Van,
TÜRKİYE/TURKEY
keskin@yyu.edu.tr

ÖZET Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben), biyotik ve abiyotik stres koşullarına karşı üzümlerde sentezlenen stilben grubu bir fitoaleksindir. Özellikle renkli üzüm çeşitlerinin kabuk kısmında yüksek miktarda sentezlenmektedir (0.30-14.10 mg/g yaş ağırlık; 9.30-78.50 mg/g kuru ağırlık). Biyokimyasal yapısının aydınlatılmasından sonra resveratrol, çeşitli hastalıkların oluşumunun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Üzüm ve şarabın içeriğinde resveratrol bulunduğunun tanımlanmasıyla birlikte, bu bileşiğe olan ilgi daha da artmıştır. Birçok eczacılık ve tıp literatüründe, resveratrolün antifungal, antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan etkileri olduğu vurgulanmaktadır. Resveratrol ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu kanser üzerine yoğunlaşmış olup, bu bileşiğin, kanserin pek çok aşamasında durdurucu ve engelleyici özelliği olduğu belirlenmiştir. Resveratrol, anti-inflamatuar, trombosit kümeleşmesini engelleme ve kolesterolü düşürme gibi etkileriyle aynı zamanda koroner kalp hastalıkları riskini de azaltmaktadır. Fransa'da koroner kalp hastalıklarından ölüm oranının düşük olması, orta düzeyde şarap tüketimine (Fransız Paradoksu) dayandırılmıştır. Bunların yanı sıra, son yıllarda yapılan çalışmalarda, resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerinde de iyileştirici etkisinin olduğu belirlenmiştir. Resveratrol ısıya dayanıklı olması nedeniyle, birçok yiyecek çeşidinde aktif formunu (trans-resveratrol) koruyabilmekte, ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirilmekte ve hızla kana karışmaktadır. Günlük 375 mL kırmızı şarap tüketilmesi, 50 adet kırmızı-siyah renkli üzüm tanesinin yenmesi, ya da ticari önem kazanmış resveratrol içerikli ekstrelerin içilmesiyle resveratrolün koruyucu etkisinden yararlanılabilir. Bu çalışmada, asmaları stres faktörlerine karşı koruyan bir bileşik olan resveratrolün, insanları da hastalıklara karşı koruduğu üzerinde durulmuş ve başta kanser olmak üzere insan sağlığı üzerine olumlu etkileri literatür ışığında aktarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Resveratrol; asma

ABSTRACT Resveratrol (3, 4', 5-trihydroxy-stilbene) is a phytoalexin of the stilbene group and is synthesized by grapevine species against biotic and abiotic stress conditions. Especially, it is synthesized in high concentrations in the shell of colored grape cultivars (0.30-0.14 mg/g fw; 9.30-78.50 mg/g dwt). After the discovery of its biochemical structure, resveratrol has been used in the prevention and the treatment of several diseases. Interest on this compound increased after finding its existence in grape and wine. Many medical and pharmacy literatures have emphasized that resveratrol has antifungal, antimicrobial, antitumor and antioxidant effects. Most of the studies about resveratrols are focused on its protective and inhibitory effects on cancer. Resveratrol decreases the risk of coronary heart attack by inhibiting platelet aggregation, reducing cholesterol level and displaying anti-inflammatory activity. In France, low mortality rate from coronary heart diseases depend on moderate amount of wine consumption (French paradox). In addition, recent studies stated that resveratrol had curative effects for Alzheimer's disease. Because it is resistant to heat, resveratrol preserves its own active form in foods. It is easily digested after ingestion and diffuses into blood rapidly. For the protective effect of resveratrol, consumption of 375 mL red wine or 50 grape berries a day or taking resveratrol extract supplements may be recommended. In this review, the protective effect of resveratrol, a protector for grapevine against stress factors, on several diseases of humans such as cancer, heart attack, etc. were discussed with the review of recent literatures.

Key Words: Resveratrol; vitis

Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1273-9

Resveratrol (3, 4', 5-trihidroksi-stilben), asmanın yaprak ve tane kabuğunda yüksek miktarda sentezlenen ve fitoaleksinin özelliği gösteren bir stilben grubu bileşiktir. 'Phytoalexin', Yunanca bir terim olup, phyton; bitki, "alexin"; koruyucu anlamındadır.¹ Bu bileşiğin, bitkileri hastalıklara karşı korumasının yanı sıra; son yıllarda antifungal, antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan etkileri ile insanlarda da fitoaleksinin etkisi gösterdiği anlaşılmıştır.²⁻⁸

Resveratrol, ilk olarak 1930'lu yılların başlarında tıbbi bir bitki olan *Veratrum grandifolium* Loes. fil.'de tanımlanmış ve sağlık üzerine etkileri; özellikle Çin ve Japon bilim adamları başta olmak üzere, birçok bilim adamı tarafından uzun yıllar araştırılmıştır.⁹ *Polygonum cuspidatum* bitkisinin köklerinden özütlenen resveratrol, Japonya ve Çin'de halk tarafından "kojo-kon" adıyla bilinen geleneksel bir ilaç olarak; hipertansiyon, damar tıkanıklığı, cilt iltihabı ve allerji gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁰

Bugüne kadar yapılan çalışmalar dikkate alındığında; 72 bitki türünde resveratrolün üretilmediği belirlenmiştir.¹¹ Bu bitki türlerinden; asma, dut, yaban mersini, yer fıstığı ve Antep fıstığı en başta gelenlerdir. Asmalar ise diğer bitki türleri ile karşılaştırıldığında; yüksek resveratrol üretebilme kapasitesi ve taze veya işlenmiş ürünlerinin (şarap, sirke, kuru üzüm, pekmez, köfter vb.) yaygın tüketimi nedeni ile önem kazanmaktadır. Resveratrol, özellikle renkli üzüm çeşitlerinin kabuklarında yüksek miktarda sentezlenmektedir (0.30-14.10 mg/g yaş ağırlık; 9.30-78.50 mg/g kuru ağırlık).

Üzüm ve şarabın tıbbi değeri, eski Mısır ve "Hippocrates"e ait kaynaklarda bildirilmiştir. Üzüm, Hindistan'da ayurvedik (kişinin yapısına göre seçilmiş yağlarla yapılan stres giderici, vücut dengeleyici masaj, ihtiyaç ve sorunlara-sırt ve boyun ağrısı, gastrit, tansiyon vb.- göre çeşitli şekillerde uygulanan tedavi masajı) tedavide; Orta-doğu, Çin ve Güney Afrika'da da tıbbi anlamda kullanılmaktadır. Amerikan ve İngiliz farmakopelerinin (ilaç yapmak için gerekli formül ve tarifleri içeren kitap) de bulunduğu bazı ilaç rehberlerinde üzüm yer almaktadır.¹

Siemann ve Creasy'nin şarapta resveratrolün bulunduğunu belirlemeleriyle birlikte, resveratrolün sağlık üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar da hız kazanmıştır.¹² Bu çalışmanın ardından, Renaud ve de Lorgeril'in koroner kalp hastalıkları üzerine yaptıkları çalışma dikkat çekicidir.¹³ Yüksek oranda doymuş yağ tüketimi ile koroner kalp hastalıklarından ölüm oranı arasında pozitif bir ilişki olmasından yola çıkan araştırmacılar, Fransa'da koroner kalp hastalıklarından ölüm oranının düşük olmasını ılımlı şarap tüketimine (Fransız Paradoksu) dayandırmışlardır. Jang ve ark.na göre günlük 375 mL kırmızı şarap tüketimi, araşidonik asit metabolizmasını düzenlemektedir.¹⁴ Diğer yandan, Moriarty ve ark., siyah Korint üzüm çeşidinden 50 tane tüketimin, resveratrol içeren bir kadeh şarap ile aynı düzeyde etkili olacağını vurgulamışlardır.¹⁵

Resveratrol ısıya dayanıklı olması nedeni ile, birçok yiyecek çeşidinde aktif formunu (*trans*-resveratrol) koruyabilmekte, ağız yoluyla alındıktan hemen sonra sindirilmekte ve hızla kana karışmaktadır.^{1,16}

Resveratrolün moleküler ve biyokimyasal etki mekanizmaları çeşitlilik göstermektedir. Resveratrolün, çoklu ilaç direnç proteini, topoizomeraz II, DNA polimeraz, östrojen reseptörleri, tubulin ve F1-ATP gibi çeşitli hücre sinyal proteinine bağlandığı gösterilmiştir. Resveratrol, aynı zamanda çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive ederek (NF-kappa B, STAT3, HIF-1 alfa, beta-katenin ve PPAR-gama) anti-apoptotik gen ürünlerini baskılamakta (Bcl-2, Bcl-XL, XIAP ve survivin), protein kinazları inhibe etmekte (src, PI3K, JNK, ve AKT), antioksidan enzimlerin aktivitesini artırmakta (katalaz, süperoksit dismutaz ve hemooksijenaz-1), inflamatuvar belirteçler (NF, COX-2, iNOS, ve CRP) ile anjiyogenik ve metastatik gen ürünlerinin aktivitesini baskılamakta (MPs, VEGF, katapsin D ve ICAM-1) ve hücre siklusunu düzenleyen genler (53, Rb, PTEN, siklinler ve CDKs) üzerine düzenleyici etki göstermektedir.¹⁷⁻²⁴

RESVERATROLÜN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

a) Resveratrolün kanser üzerine etkisi: Resveratrol ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu kan-

ser üzerine yoğunlaşmış olup; bu bileşiğin, kanserin pek çok aşamasında durdurucu ve engelleyici özelliği olduğu belirlenmiştir.^{15,16,25-29} Ayrıca bu bileşiğin, eşsiz bir hücre yok etme sistemine sahip olduğu ve tümör baskılayıcı gen (p53) olsa da olmasa da kanser hücrelerini öldürdüğü bildirilmiştir.³⁰

Resveratrol, serbest radikallerin sebep olduğu hücre zararlanmalarını engellemeye yardımcı olabilen güçlü bir antioksidandır.⁶⁻⁸ Zarar gören hücrelerin, kanserli hücre olma olasılığı sağlıklı hücrelere göre daha yüksektir. Oysa ki, radyasyon ve kemoterapi, kanser hücrelerinin parçalanıp ölmesine neden olmakta ve böylece bu hücreler vücut içerisine yayılarak komşu hücrelerde inflamasyona neden olmaktadır. Resveratrol, kanserli hücrelerin ölümünden sonra, arta kalan parçalanmış hücre kalıntılarının tüketimi için beyaz kan hücrelerini (akyuvarları) uyarmaktadır. Bu süreç apoptozis olarak adlandırılır.³¹

Miktar olarak 100 µg/mL resveratrolün, araşidonik asit üzerine etki ederek prostaglandin sentezini gerçekleştiren ve tümör gelişimini uyarıcı bir enzim olan siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini %98 oranında inhibe ederek tümör ilerleme aktivitesini azalttığı bildirilmiştir.³²⁻³⁵ Tang ve ark. tümör oluşmuş farelere 18 hafta boyunca 2 kez 1, 5, 10 veya 25 µM resveratrol verildiğinde, tümör sayısının kontrole göre sırasıyla; %50, %63 ve %88 oranında azaldığını belirtmiştir.³⁶ Carbo ve ark. ise kanserli farelerde resveratrolün lezyon gelişimini engellediğini ve deride tümör oluşumunu azalttığını saptamışlardır.³⁷

Resveratrolün, midede ülser, gastrit ve kanser gelişimine neden olan *Helicobacter pylori*'nin gelişimini ve meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellediği bildirilmiştir.³⁸⁻⁴² Prostat kanseri hücrelerinde ise androjenleri bloke ettiği vurgulanmıştır.³⁰ Ayrıca kemikteki kanser hücrelerinin metastazını bloke ettiği de bildirilmektedir.⁴³

b) Resveratrolün kalp sağlığı üzerine etkisi:

Resveratrolün koroner kalp hastalıkları riskini azalttığı bilinmektedir.^{35,44,45} Resveratrol doğrudan ya da dolaylı olarak çeşitli mekanizmalarla bu riski azaltmaktadır. Kalple ilgili zararın ve özellikle

iskemik vasküler hastalıkların temel sebebi damar tıkanmasıdır. Kısacası ateroskleroz (damar sertliği) proses, atardamarla ilgili duvarın normal hücre elementleri ve kan (plazmatik proteinler, lipoproteinler, büyüme faktörleri, lenfositler, trombositler) arasındaki normal tepkimelerin bozulmasının sonucudur. Ateroskleroz oluşumu, anti-aterojenik yiyecekler yenerek engellenebilir. Üzüm; E vitamini, flavonoidler ve polifenoller gibi anti-aterojenik bileşikler yönünden zengin bir besindir. Bir polifenol olan resveratrol, aterogenezisin farklı bölümlerinde [yağ biriktirme ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonu, trombosit kümeleşmesi (LDL)] iyi bir ajan rolü oynamaktadır.⁴⁶ Resveratrole ilişkin en önemli noktalardan biri de çok düşük konsantrasyonda apoptotik hücre ölümünü inhibe ederek miyokardiyal iskemik reperfüzyon yaralanması ve ventriküler aritmi gibi çeşitli hastalıklara karşı koruyucu olmasıdır. Resveratrol yüksek dozda kullanıldığında ise apoptotik hücre ölümünü kolaylaştırıcı etki göstermektedir.⁴⁷

Resveratrolün koroner kalp hastalıklarına karşı aşağıdaki mekanizmalarla koruma sağlayabileceği bildirilmektedir;

Anti-inflamatuar olarak: İnflamasyon; enfeksiyon veya zarar verici etkene karşı dokunun kendini savunma amacıyla gösterdiği tepki olup, dokuda oluşan ağrı, şişlik, kızarıklık ve bazen de eksüdasyonla belirgin olan durum olarak tanımlanabilir. Birçok çalışmada inflamasyonun, arterlerin iç yüzeyinde lipid depolanmasına katkı sağlayıcı faktör olduğu belirtilmektedir. Bu lipid bileşikler, arterlerin tıkanmasına ve böylece kalp krizine veya bunun tetiklenmesine neden olabilir. Birçok laboratuvar çalışmasında (in vitro koşullarda); resveratrolün, bazı inflamatuvar enzimlerin aktivitesini engelleyici etkisinin olduğu belirlenmiştir.⁴⁸⁻⁵¹

Trombosit kümeleşmesini (agregasyonunu) engelleyerek: Trombositler, kanın pıhtılaşmasına yardım eden hücre parçalarıdır. Kan pıhtılaşması, koroner veya serebral arterlere olan kan akımını azaltarak bu dokuların beslenmesini azaltmaktadır. Birçok çalışmada, in vitro koşullarda resveratrolün, trombositlerin kümeleşmesini engellediği vurgulanmıştır.⁵²⁻⁵⁵

Kolesterolü düşürerek: Birçok araştırmacı, resveratrolün, total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerde bulunan kolesterolü (LDL-C) düşürmede kısmen sorumlu olduğu ve ateroskleroz gelişim mekanizmasından sorumlu tutulan LDL oksidasyonunu (bu bileşiğin antioksidan özelliği sayesinde) engellediği konusunda hemfikirlerdir.^{6-8,44}

Arichi ve ark. ile Kimura ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, resveratrolün karaciğerde yağ birikimini önlediğini belirlemişlerdir.^{56,57} Resveratrol ayrıca triaçilgliserol düzeyini düşürmekte ve karaciğeri lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır.¹⁴

c) Resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerine etkisi: Alzheimer hastalığı, hafıza ve çoklu kognitif fonksiyonların bozulmasıyla karakterize, ilerleyici ve kompleks bir hastalıktır. Hastalık, hücre içi nörofibriler yumakları ve ekstraselüler amiloid beta (A β) peptidlerinin varlığı, sinaptik yetmezlik ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, resveratrolün Alzheimer hastalığı üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu göstermiştir.^{58,59} Resveratrol etkisini; A β üretimini inhibe etmeksizin, proteazların aktivitesini artırarak, A β 'nin hücre içi yıkılımını uyurarak göstermektedir.⁵⁹ Buna ilaveten; çalışmalar, kırmızı şarap içen bireylerin, Alzheimer hastalığına yakalanma olasılığının daha düşük olduğunu belirtmektedir.⁵⁸

d) Resveratrolün sağlık üzerine diğer olumlu etkileri: Yukarıda açıklanan yararlarına ek olarak resveratrol, C vitamininden 20, E vitamininden ise 50 kat daha fazla etkili bir antioksidan olduğu için immün sistemi güçlendirmektedir.⁶⁰ Damarların genişlemesine yardımcı olarak kan akımının rahatlamasını sağlayan nitrik oksit sentezini artırmaktadır.⁶¹ Antiallerjiktir.⁶² Siklooksijenaz ve hidroperoksidaz fonksiyonlarını engellemektedir.⁶³ İltihaplanmayı engellemeye yardımcı olmaktadır.¹⁵ Amiloidozisi yani anormal proteinlerin vücutta bir ya da birden fazla organ sistemlerinde birikimini engellemektedir.⁶⁴ Serebral iskemi (beynin tüm bölümlerine veya belli bölümlere kan akımının belir-

gin olarak azalması) durumunda nörolojik hasarı önlemektedir.⁶⁵ Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı koruyucu etkisi vardır.⁶⁶

Resveratrol ile ilgili bir diğer ilgi çekici araştırma da, bu bileşiğin ömür uzunluğunu artırıcı etkisini belirlemeye yöneliktir. Araştırmacılar, alınan resveratrol miktarına bağlı olarak, resveratrolün; mayalarda (*Saccharomyces cerevisiae*), iplik kurtlarında (*Caenorhabditis elegans*), meyve sineklerinde (*Drosophila melanogaster*), balıkların bazı türlerinde ve obez farelerde yaşam süresini (ömür uzunluğunu) sırası ile; %70, %29, %24, %50 ve %31'e varan oranlarda artırdığını belirlemişlerdir.⁶⁷⁻⁷¹ Yaygın olarak kabul gören bir teoriye göre resveratrolün, birçok canlı organizmanın vücudunda bulunan ve Sirtuin 2 veya SIR2 olarak adlandırılan bir enzimi aktive ettiğine ve bu enzimin de hücrelerin kendisini tamir etmesi (yani koruyucu antioksidanlar artarken hücrelerin kendi DNA'sını tamir etmesi) üzerine zorlayıcı etkiye sahip olması nedeni ile resveratrolün yaşam süresini artırıcı etki sağladığına inanılmaktadır.⁷¹ Aynı araştırmacılar, kalori sınırlamasının artırılması ile (örneğin; farelerde) yaşayan organizmaların yaşam süresinin artırılabileceğini belirtmektedir.

SONUÇ

Asmaları stres faktörlerine karşı koruyucu bir bileşik olan resveratrolün, insanları da hastalıklara karşı koruduğu, birçok eczacılık ve tıp literatüründe vurgulanmaktadır. Resveratrolün başta kanser olmak üzere koroner kalp hastalıkları, Alzheimer hastalığı gibi pek çok hastalığı iyileştirici etkisi birçok araştırmayla belirlenmiştir. Günümüzde, doğal yiyecekler ve beslenme ile ilgili ilave bileşikler tüketilerek resveratrolün potansiyel faydalarından yararlanılabilir. Doğal yiyecekler; başta asma, şarap, yer fıstığı, Antep fıstığı ve yabamersini gibi yiyecekleri kapsarken, beslenmeyle ilgili ilave bileşikler; *Polygonum cuspidatum*, üzüm kabuğu ve üzüm çekirdeğinden ekstrakte edilen hapları içermektedir. Ticari önem kazanmış resveratrol içerikli ekstraktlar üreten firmalara ilişkin bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

TABLO 1: Resveratrol içeren ilaçlar ve resveratrol içerikleri.

Üretici Firma	İlaç adı	Şekil	Trans-resveratrol içeriği	Kaynak
Arkopharma	French Paradox	Kapsül	50 mikrogram (1/2 of 1 mg)	Kırmızı şarap
Douglas Labs	Resvera-Gold	Kapsül		Asma
Duplin Vineyards	NutraGrape	Kapsül		Muscat üzümü
Healthy Resolve	Advanced Resveratrol Formula	Kapsül		Poligonum
Berkeley Premium Nutraceuticals	Rovucid	Kapsül		Gizli
Food Science of Vermont (DaVinci)	Resveratrol-50	Kapsül	50 mg	Poligonum
Invite Health	Resveratrol red grape skin antioxidant	Kapsül	25 mg	Gizli
Jarrow Formulas	Resveratrol Synergy	Tablet	16 mg	Poligonum
KAL	Resveratrol	Tablet		Kırmızı şarap
Life Enhancement	PEGysomal resveratrol	Şurup	10 mg	Poligonum
Life Extension	(1)Resveratrol (2)Grape Seed with Resveratrol (3)Indole-3-Carbinol Resveratrol	Kapsül	20 mg 10 mg 20 mg	Poligonum ve Kırmızı şarap
Now Foods	Pomeratrol	Kapsül	20 mg	Giant, Knotweed ve Üzüm kabuğu
Nutraceutical Sciences Institute	Resveratrol green tea/grape complex	Kapsül	16 mg	Poligonum
Nutragon Natural Products	MuscadinePlus Capsules	Kapsül		Muscat üzümü
Paradise Herbs	Resveratrol	Kapsül	15 mg	Poligonum
Pure Encapsulations	Resveratrol	Kapsül	40 mg	Poligonum
Resveratrol Partners	Longevinex	Kapsül	15 mg (minimum)	Poligonum ve Kırmızı şarap
Solaray	Resveratrol	Tablet	13 mg	Poligonum
Source Naturals	Resveratrol	Tablet	10 mg	Poligonum
Swanson Health Products	High Potency Resveratrol	Kapsül	50 mg	Poligonum
Vitamin Research Products	Resveratrol	Kapsül	20 mg	Gizli
Vitarich Labs	Vinotol	Kapsül		Kırmızı şarap
Young Again Nutrients	Resvert	Kapsül	25 mg	Kırmızı şarap

* Poligonum= *Poligonum cuspidatum*

Kaynak: <http://www.resveratrolnews.com/page41.htm>

KAYNAKLAR

- Bavaresco L, Vezzulli S. Stilben phytoalexin physiology in grapevine (*Vitis* spp.) as affected by viticultural factors. In: Govil JN, Singh, VK, Arunachalam, C, eds. Recent Progress in Medicinal Plants. Vol. 11. Drug Development from New Molecules. Houston: Studium Press; 2006. p.389-410.
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem* 1997;30(2):91-113.
- Zgoda-Pols JR, Freyer AJ, Killmer LB, Porter JR. Antimicrobial resveratrol tetramers from the stem bark of *Vatica oblongifolia* sp. *oblongifolia*. *J Nat Prod* 2002;65(11):1554-9.
- Ito T, Akao Y, Yi H, Ohguchi K, Matsumoto K, Tanaka T, et al. Antitumor effect of resveratrol oligomers against human cancer cell lines and the molecular mechanism of apoptosis induced by vaticanol C. *Carcinogenesis* 2003;24(9):1489-97.
- Liu JC, Chen JJ, Chan P, Cheng CF, Cheng TH. Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression by resveratrol. *Hypertension* 2003;42(6):1198-205.
- Tedesco I, Russo M, Russo P, Iacomino G, Russo GL, Carraturo A, et al. Antioxidant effect of red wine polyphenols on red blood cells. *J Nutr Biochem* 2000;11(2):114-9.
- Zbikowska HM, Olas B. Antioxidants with carcinostatic activity (resveratrol, vitamin E and selenium) in modulation of blood platelet adhesion. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(3):513-20.
- Mizutani K, Ikeda K, Kawai Y, Yamori Y. Protective effect of resveratrol on oxidative damage in male and female stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28(1-2):55-9.
- Creasy LL, Creasy MT. Grape chemistry and the significance of resveratrol: An overview. *Pharm Biol* 1998;36(Suppl 1):8-13.
- Goldberg DM, Ng E, Yan J, Karumanchiri A, Soleas GJ, Diamandis EP. Regional differences in resveratrol isomer concentrations of wines from various cultivars. *Jof Wine Research* 1996;7(1):13-24.
- Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. *Mutat Res* 2003;523-524:145-50.
- Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Amer J Enol Vitic* 1992;43(1):49-52.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339(8808):1523-6.

14. 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.
15. Moriarty JM, Harmon R, Leslie AW, Bessis R, Anne-Celine B, Marielle A, et al. Resveratrol content of two Californian table grape cultivars. *Vitis* 2001;40(1):43-4.
16. Kuhnle G, Spencer JP, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srai SK, et al. Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272(1):212-7.
17. Estrov Z, Shishodia S, Faderl S, Harris D, Van Q, Kantarjian HM, et al. Resveratrol blocks interleukin-1beta-induced activation of the nuclear transcription factor NF-kappaB, inhibits proliferation, causes S-phase arrest, and induces apoptosis of acute myeloid leukemia cells. *Blood* 2003;102(3):987-95.
18. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21 (WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res* 1999;59(11):2596-601.
19. Liang YC, Tsai SH, Chen L, Lin-Shiau SY, Lin JK. Resveratrol-induced G2 arrest through the inhibition of CDK7 and p34CDC2 kinases in colon carcinoma HT29 cells. *Biochem Pharmacol* 2003;65(7):1053-60.
20. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res* 2006;53(1):6-15.
21. Basly JP, Lavier MC. Dietary phytoestrogens: potential selective estrogen enzyme modulators? *Planta Med* 2005;71(4):287-94.
22. Huang C, Ma WY, Goranson A, Dong Z. Resveratrol suppresses cell transformation and induces apoptosis through a p53-dependent pathway. *Carcinogenesis* 1999;20(2):237-42.
23. She QB, Bode AM, Ma WY, Chen NY, Dong Z. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Cancer Res* 2001;61(4):1604-10.
24. Chun KS, Surh YJ. Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 expression: potential molecular targets for chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2004;68(6):1089-100.
25. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci* 2001;70(1):81-96.
26. Gusman J, Malonne H, Atassi G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis* 2001;22(8):1111-7.
27. Ignatowicz E, Baer-Dubowska W. Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. *Pol J Pharmacol* 2001;53(6):557-69.
28. Park JW, Choi YJ, Jang MA, Lee YS, Jun DY, Suh SI, et al. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, reversibly inhibits progression through S and G2 phases of the cell cycle in U937 cells. *Cancer Lett* 2001;163(1):43-9.
29. Fulda S, Debatin KM. Sensitization for anti-cancer drug-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Oncogene* 2004;23(40):6702-11.
30. Narayanan BA, Narayanan NK, Stoner GD, Bullock BP. Interactive gene expression pattern in prostate cancer cells exposed to phenolic antioxidants. *Life Sci* 2002;70(15):1821-39.
31. Alles A, Alley K, Barrett JC, Buttyan R, Columbano A, Cope FO, et al. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 1991;5(8):2127-8.
32. Fontecave M, Lepoivre M, Elleingand E, Gezez C, Guittet O. Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS Lett* 1998;421(3):277-9.
33. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Urien S, Tillement JP, Bertelli A. Evaluation of kinetic parameters of natural phytoalexin in resveratrol orally administered in wine to rats. *Drugs Exp Clin Res* 1998;24(1):51-5.
34. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol* 1998;138(6):619-20.
35. 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.
36. 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.
37. Carbó N, Costelli P, Baccino FM, López-Soriano FJ, Argilés JM. Resveratrol, a natural product present in wine, decreases tumour growth in a rat tumour model. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254(3):739-43.
38. Mahady GB, Pendland SL. Resveratrol inhibits the growth of *Helicobacter pylori* in vitro. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1849.
39. Mollerup S, Ovrebø S, Haugen A. Lung carcinogenesis: resveratrol modulates the expression of genes involved in the metabolism of PAH in human bronchial epithelial cells. *Int J Cancer* 2001;92(1):18-25.
40. Nakagawa H, Kiyozuka Y, Uemura Y, Senzaki H, Shikata N, Hioki K, et al. Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(4):258-64.
41. Mahady GB, Pendland SL, Chadwick LR. Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1440-1.
42. Ulsperger E, Hamilton G, Raderer M, Baumgartner G, Hejna M, Hoffmann O, et al. Resveratrol pretreatment desensitizes AHTO-7 human osteoblasts to growth stimulation in response to carcinoma cell supernatants. *Int J Oncol* 1999;15(5):955-9.
43. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993;341(8843):454-7.
44. Jäger U, Nguyen-Duong H. Relaxant effect of trans-resveratrol on isolated porcine coronary arteries. *Arzneimittelforschung* 1999;49(3):207-11.
45. Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(5):377-95.
46. Das S, Das DK. Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2007;2(2):133-8.
47. Bertelli AA, Ferrara F, Diana G, Fulgenzi A, Corsi M, Ponti W, et al. Resveratrol, a natural stilbene in grapes and wine, enhances intraphagocytosis in human promonocytes: a cofactor in antiinflammatory and anticancer chemopreventive activity. *Int J Tissue React* 1999;21(4):93-104.
48. Lin JK, Tsai SH. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1999; 23(3):99-106.
49. Wang MJ, Huang HM, Hsieh SJ, Jeng KC, Kuo JS. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation. *J Neuroimmunol* 2001;112(1-2):28-34.
50. Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zieliński T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thromb Res* 2002;107(3-4):141-5.
51. Kimura Y, Okuda H, Arichi S. Effects of stilbenes on arachidonate metabolism in leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1985;834(2):275-8.
52. Bertelli AA, Giovannini L, Giannesi D, Migliori M, Bernini W, Fregoni M, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React* 1995;17(1):1-3.

53. Pace-Asciac CR, Hahn S, Diamandis EP, Soles G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 235(2):207-19.
54. Kirk RI, Deitch JA, Wu JM, Lerea KM. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole blood. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26(2):144-50.
55. Olas B, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, Zieliński T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. *Thromb Res* 2002;107(3-4):141-5.
56. Arichi H, Kimura Y, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982;30(5):1766-70.
57. Kimura Y, Ohnami H, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of roots of *Polygonum* ssp. on liver injury in peroxidized oil-fed rats. *Planta Med* 1983;49(1):51-4.
58. Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Seifritz E, Wirz-Justice A, Müller-Spahn F. Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology* 2003;49(6): 380-3.
59. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem* 2005; 280(45):37377-82.
60. Celotti E, Ferrarini R, Zironi R, Conte LS. Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone. *J Chromatogr A* 1996;730(1-2):47-52.
61. Hung LM, Su MJ, Chu WK, Chiao CW, Chan WF, Chen JK. The protective effect of resveratrols on ischaemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. *Br J Pharmacol* 2002;135(7):1627-33.
62. Cheong H, Ryu SY, Kim KM. Anti-allergic action of resveratrol and related hydroxystilbenes. *Planta Med* 1999;65(3):266-8.
63. Jang M, Pezzuto JM. Assessment of cyclooxygenase inhibitors using in vitro assay systems. *Methods Cell Sci* 1997;19(1):25-31.
64. Ballmer PE. [The Mediterranean diet—healthy but and still delicious]. *Ther Umsch* 2000; 57(3):167-72.
65. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2001;69(9):1057-65.
66. Culpitt SV, Rogers DF, Fenwick PS, Shah P, De Matos C, Russell RE, et al. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. *Thorax* 2003;58(11):942-6.
67. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425(6954):191-6.
68. Gruber J, Tang SY, Halliwell B. Evidence for a trade-off between survival and fitness caused by resveratrol treatment of *Caenorhabditis elegans*. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1100:530-42.
69. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* 2007; 128(10):546-52.
70. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006;16(3):296-300.
71. 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.