

Juliusz Przysławski, Małgorzata Dzieciół

RESWERATROL – AKTUALNY STAN WIEDZY

Katedra i Zakład Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik : prof. dr hab. *J. Przysławski*

Hasła kluczowe: resweratrol, właściwości biologiczne, źródła.

Key words: resveratrol, biological properties, sources.

Rozwój cywilizacyjny znacząco wpływa na styl życia i sposób żywienia ludzi, przyczyniając się do dynamicznego wzrostu występowania chorób dietozależnych takich, jak: cukrzyca, osteoporoza, otyłość czy choroby układu krążenia (1).

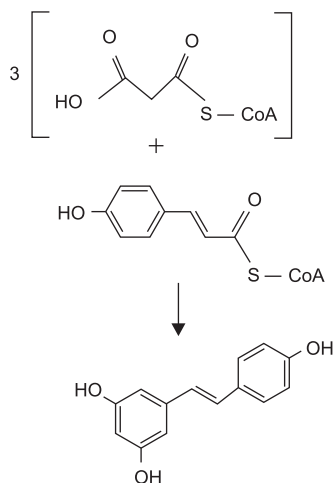
W celu minimalizacji tych tendencji oraz zahamowania niekorzystnych zmian powstających w organizmie na skutek wyżej wymienionych chorób, konieczna jest modyfikacja zachowań żywieniowych u ludzi. Równocześnie poszukuje się składników zawartych w produktach żywnościowych, które mogą pozytywnie wpływać na organizm człowieka eliminując lub zmniejszając niekorzystne zmiany w nim zachodzące (1).

W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na resweratrol, biologicznie aktywny związek występujący w tkankach roślinnych, należący do klasy fitoestrogenów. Jest on naturalnie występującą fitoauksyną powstałą na skutek zakażenia grzybem *Botrytis cinerea* (2). Po raz pierwszy został on wyizolowany z rośliny *Veratrum grandiflorum* w 1940 r. Jednak dopiero powiązanie jego występowania w czerwonym winie z działaniem kardioprotekcyjnym spowodowało gwałtowne zainteresowanie tym związkiem (3). Dalsze intensywne badania odsłoniły jego właściwości przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Obecnie prowadzone są badania mające na celu sprawdzenie jego działania przeciwcukrzycowego, neuroprotektynowego, wspomagającego redukcję masy ciała, które obserwowano na modelach zwierzęcych i komórkowych (4).

WŁAŚCIWOŚCI I BUDOWA

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) jest związkiem odznaczającym się dobrą rozpuszczalnością w etanolu, natomiast słabą rozpuszczalnością w wodzie. Występuje w postaci dwóch izomerów: *cis*- i *trans*-. W środowisku naturalnym dominującą formą jest *trans*-resweratrol. Cechuje się on wyższą aktywnością biologiczną w porównaniu do *cis*-resweratrolu. Pod wpływem czynników zewnętrznych: światła, podwyższonego pH, czy temperatury *trans*-resweratrol łatwo ulega izomeryzacji do *cis*-resweratrolu (3, 5).

W tkankach roślinnych cząsteczka resweratrolu powstaje w wyniku kondensacji trzech cząsteczek malonylo-CoA i jednej cząsteczki 4-kumarylo-CoA. Reakcja ta



Ryc. 1. Powstawanie resweratrolu.

Fig. 1. Formation of resveratrol.

katalizowana jest za pomocą enzymu zwanego syntazą resweratrolu (RS – *resveratrol synthase*), a produktami ubocznymi są cztery cząsteczki dwutlenku węgla i cztery cząsteczki koenzymu A (CoASH) (ryc. 1) (5).

WCHŁANIANIE, METABOLIZM I WYDALANIE

Resweratrol wchłaniany jest w jelicie cienkim na poziomie ok. 70% (6). Następnie trafia wraz z krwią do wątroby, gdzie ulega biotransformacji do glukuronianu przy udziale cytochromu P450 (CYP1B1) (6). W niewielkich ilościach metabolizowany jest również do siarczanów (VI). Ze względu na szybkie przekształcanie się resweratrolu, jego zawartość w osoczu jest niewielka. Z organizmu wydalany jest wraz z żółcią i moczem (5).

W celu zwiększenia biodostępności aktualnie prowadzone są badania oceniające połączenie resweratrolu z piperyną; alkaloidem występującym w czarnym pieprzu (6).

Ze względu na brak udokumentowanego szkodliwego działania dużych dawek resweratrolu na komórki wątrobowe oraz brak istotnych efektów ubocznych po dostnym spożyciu nie określono dawki toksycznej i śmiertelnej oraz dziennego dopuszczalnego spożycia (ADI – *Acceptable Daily Intake*) (7).

ROLA I ZNACZENIE

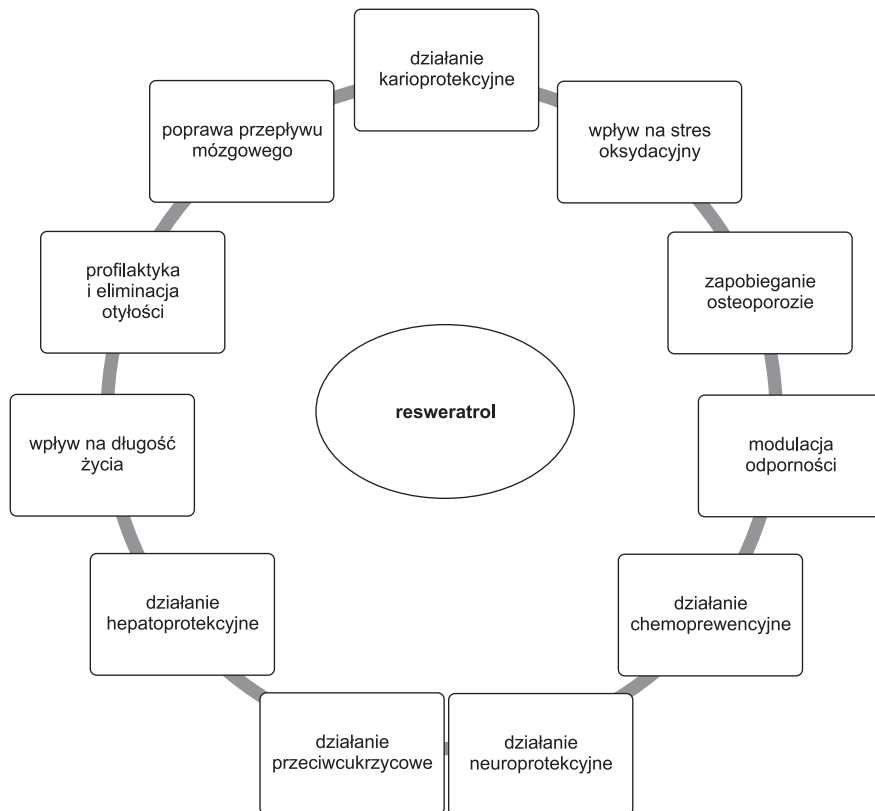
Badania prowadzone na zwierzętach i modelach komórkowych wykazały, że resweratrol posiada właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne i kardioprotekcyjne. Wpływa również na przedłużenie życia u drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, muszek owocowych *Drosophila melanogaster*, nicieni *Caenorhabditis elegant*, ryb *Nothobranchius furzeri* i myszy (3).

Obecnie prowadzone są badania mające na celu określenie jego wpływu na organizm człowieka. Mają one potwierdzić między innymi jego potencjalne działanie kardioprotekcyjne, chemoprewencyjne, neuroprotekcyjne, hepatoprotekcyjne, czy działanie przeciwcukrzycowe.

Działanie kardioprotekcyjne i przeciwzapalne

U podłoża chorób sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonów na świecie, leżą między innymi niewłaściwe nawyki żywieniowe, ograniczenie aktywności fizycznej i palenie tytoniu (8).

We Francji pomimo dużego spożycia tłuszczów zwierzęcych, ograniczonej aktywności fizycznej obserwuje się niski wskaźnik umieralności na choroby układu krążenia. Zjawisko to zostało nazwane „paradoksem francuskim” i związane jest ze zwiększonym spożyciem czerwonego wina. Badania składu win wykazały, iż wspomniane wyżej ich korzystne działanie związane jest między innymi z obecnością



Ryc. 2. Potencjalne kliniczne właściwości resweratrolu.

Fig. 2. Possible clinical benefits of resveratrol.

resweratrolu. Dalsze badania nad wyizolowanym resweratrolu potwierdziły jego korzystne działanie na układ krążenia (9).

Przyпуска się, że resweratrol wykazuje działanie kardioprotekcyjne poprzez hamowanie agregacji płytek krwi, hamowanie procesu zapalnego – ograniczenie powstawania reaktywnych form tlenu i zmniejszenia podatności lipoprotein LDL (*low density lipoproteins*) na procesy oksydacyjne. Rozszerza również naczynia krwionośne poprzez zwiększenie produkcji tlenu azotu (NO – *nitric oxide*) (9). Właściwości przeciwzapalne resweratrolu związane są również z hamowaniem aktywności cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1 i COX-2) oraz hamowaniem syntezy tromboksanu A_2 (Tx A_2) i prostaglandyn (5).

U zwierząt podaż resweratrolu korzystnie wpływała na ciśnienie tętnicze krwi, pracę serca oraz na wydolność naczyń krwionośnych. W najnowszych badaniach wykazano również jego działanie przeciwmiażdżycowe (11).

W przypadku spożycia przez zwierzęta produktów bogatych w resweratrol: winogron, soku z winogron, wina, obserwowano zwiększenie przepływu krwi, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i zmniejszenie stanu zapalnego (10).

Prowadzone badania na ludziach potwierdzają działanie kardioprotekcyjne produktów bogatych w resweratrol, szczególnie czerwonych winogron (11).

Warte przytoczenia są wyniki badań dotyczące wpływu ekstraktu czerwonych winogron na pacjentów z chorobą wiecową. W badaniu podawano trzydziestu osobom 600 mg/d ekstraktu z czerwonych winogron zawierającego 0,9 mg *trans*-resweratrolu. Zaobserwowano, już po 60 min od spożycia wzrost przepływu krwi przez naczynia krwionośne (12).

Kolejne badanie dotyczyło wyciągu z pestek winogron. Zdrowym mężczyznom, przez okres 3 tygodni, podawano 2 razy dziennie 36 g wyciągu z pestek winogron. Stwierdzono wzrost przepływu krwi przez tętnicę ramienną i poprawę funkcji śródbłonna bez zmian w profilu lipidowym (10).

Działanie przeciwnowotworowe

Pierwszym doświadczeniem wykazującym korzystne działanie przeciwnowotworowe resweratrolu było przeprowadzone na zwierzętach badanie jego właściwości antymutagennych. U badanych myszy zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania chemicznie indukowanego raka skóry po wcześniejszym nałożeniu resweratrolu na naskórek. W kolejnych badaniach obserwowano zmniejszenie objętości guzów wcześniej indukowanych chemicznie oraz hamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za rozwój nowotworów np. genu supresorowego BRCA (5).

Przeciwnowotworowe działanie resweratrolu związane jest między innymi z hamowaniem wzrostu komórek nowotworowych i inicjowaniem apoptozy (5).

Resweratrol indukuje również ekspresję genu p53 odpowiedzialnego za hamowanie procesów nowotworowych. Hamuje także czynniki transkrypcyjne: STAT3 (– *signal transducer and activator of transcription 3*) i NFkB (– *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) wpływające na procesy apoptozy, proliferacji i różnicowania komórek nowotworowych. Działanie resweratrolu związane jest również z ograniczeniem reakcji zapalnych wynikające z hamowania cyklooksygenazy-2 (COX-2), neutralizowania wolnych rodników (5, 13).

Resweratrol hamuje również aktywność reduktazy chinonowej (QR-2 – *Quinone reductase-2*), enzymu biorącego udział w procesach detoksykacji substancji kancerogennych oraz blokuje receptory dla węglowodorów aromatycznych (14).

U człowieka początkowo badano wpływ ekstraktów z winogron na hamowanie procesu nowotworowego. Pacjenci z rozpoznaniem nowotworem jelita grubego po udanej resekcji guza otrzymywali przez 14 dni ekstrakt z winogron. Zawierał on względnie niskie dawki resweratrolu: 0,073–0,114 mg, jednakże u chorych zaobserwowano zahamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za rozwój procesów nowotworowych (13).

W przypadku stosowania większych dawek resweratrolu; 500 mg i 1,0 g, jakie miały miejsce w kolejnych badaniach, zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych jelita grubego (13).

W kolejnym badaniu, zdrowym osobom poddawano przez 29 dni resweratrol w dawkach od 500 mg do 5,0 g. Diagnostyka krwi badanych ujawniła niezależne od dawki zmniejszenie wytwarzania czynników wzrostu IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) i IGFBP-3 (*insulin-like growth factor-binding protein 3*), które korelują z rozwojem procesu nowotworowego (13).

Obecnie prowadzone są kolejne badania potwierdzające korzystne działanie resweratrolu i prognozujące jego terapeutyczne działanie u ludzi z chorobą nowotworową.

Leczenie otyłości

Otyłość staje się częstym zaburzeniem występującym wśród ludzi. Prowadzone są badania poszukujące związków naturalnie występujących w żywności, które mogą być zastosowane w profilaktyce i leczeniu tego zaburzenia. Ostatnie doniesienia sugerują korzystny wpływ resweratrolu na redukcję masy ciała (15).

Korzystne działanie resweratrolu w profilaktyce i leczeniu otyłości związane jest między innymi ze zdolnością zwiększania fosforylacji oksydacyjnej i aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK – AMP-activated protein kinase), która bierze udział w regulacji metabolizmu lipidów i glukozy oraz prowadzi do aktywacji procesów katabolicznych. Zwiększa również wychwyt glukozy poprzez oddziaływanie na Glut 4 (*glucose transporter 4*), oraz aktywuje sitruinę 1 (SIR1 – *sirtuin 1*), która zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β -trzustki i nasila lipolizę w obrębie tkanki tłuszczowej (16).

U zwierząt karmionych dużymi dawkami resweratrolu obserwowano zmniejszenie masy ciała. Przykładem takich badań może być doświadczenie przeprowadzone na zwierzętach z rządu naczelnych (*Microcebus murinus* – lemur myszowaty), którym podawano 200 mg/kg/d resweratrolu. W wyniku badań u zwierząt w ciągu jednego roku zaobserwowano zwiększenie podstawowej przemiany materii i zmniejszenie masy ciała (4).

Przy zastosowaniu dawek niższych niż 60 mg/kg/d nie zaobserwowano wpływu na podstawową przemianę materii i masę ciała (11).

W kolejnym badaniu przeprowadzonym na myszach zastosowano dawkę 30 mg/kg/d resweratrolu. Po okresie 6 tygodni u zwierząt stwierdzono zmniejszenie białej tkanki tłuszczowej (17).

Dalsze badania wykazywały wpływ suplementacji resweratrolelem na zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu całkowitego, jednakże wg niektórych badaczy nie obserwuje się takiego efektu (15).

Obecnie realizowane są badania oceniające zależność pomiędzy stosowaniem resweratrolu, a zmniejszeniem masy ciała u człowieka. Obejmują one pacjentów z otyłością (BMI > 30 kg/m²) oraz pacjentów z cukrzycą (18).

Cukrzyca typu 2

Mechanizmy dzięki którym resweratrol zwiększa wrażliwość komórkową na insulinę i zmniejsza stężenie glukozy w krwi nie są dokładnie poznane. Obejmują one między innymi zmniejszenie tkanki tłuszczowej w organizmie, zmianę ekspresji genów odpowiedzialnych za wychwyt insuliny przez komórki docelowe oraz obniżenie stresu oksydacyjnego (19).

W modelach zwierzęcych resweratrol poprawia wrażliwość na insulinę, zmniejsza stężenie glukozy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w krwi. *In vitro* wpływa ochronnie na komórki β -trzustki (19).

W badaniu obejmującym grupę 10 osób w wieku powyżej 65 lat, ze zdiagnozowaną upośledzoną tolerancją glukozy obserwowano wpływ resweratrolu (od 1 do 2 g) na profil glukozy w krwi. U pacjentów zaobserwowano zmniejszenie stężenia

glukozy po posiłkach, co wskazuje na zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę. Stwierdzono również, że im wyższa dawka spożywanego resweratrolu tym korzystniejszy efekt terapeutyczny (4).

W jednym z kolejnych badań, mężczyznom z rozpoznaną cukrzycą podawano przez 4 tygodnie 2 razy dziennie 5 mg resweratrolu. Zaobserwowano u nich wzrost wrażliwości na insulinę, niemniej jednak nie zaobserwowano zmian parametrów funkcji komórek β -trzustki (20).

Dodatkowo ciekawym odkryciem, uzyskanym w trakcie badań nad suplementacją resweratrolem u osób z zaburzeniami glikemii było to, że w żadnych badaniach nie zaobserwowano hipoglikemii u pacjentów. W przyszłości może wiązać się to z zastosowaniem resweratrolu w wspomaganiu leczenia cukrzycy (4).

Przeprowadzone dotychczas badania na ludziach pozwalają sądzić, iż resweratrol może obniżać stężenie glukozy u osób z cukrzycą. Jednak potrzebne są dalsze badania prowadzone w tym kierunku, ze względu na niewielką liczbę przeprowadzonych badań i małą grupę badawczą.

Inne właściwości resweratrolu

Badania ostatnich lat zwróciły uwagę na potencjalne działanie przeciwwirusowe resweratrolu. *In vivo* hamuje on replikację wirusa HIV, wirusa opryszczki (HSV-1), cytomegalii (CMV) i wirusa Epstein-Barr (5, 21).

Sugeruje się także udział resweratrolu w wspomaganiu leczenia niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*). Podawanie szeregiem z NAFLD 10 mg dziennie wyizolowanego resweratrolu przyczyniło się do zmniejszenia odkładania się tłuszczu w tkankach wątrobowych oraz do zmniejszenia stężenia glukozy w krwi (22).

Co więcej resweratrol może znaleźć zastosowanie w prewencji osteoporozy wpływając na stymulację osteogenezy, jednakże mechanizm tego zjawiska nie jest jasny (13).

Rozpatruje się także korzystne działanie resweratrolu w leczeniu niektórych chorób neurodegeneracyjnych tj.: choroby Alzheimera, epilepsji, stwardnienia rozsianego, jak również w zmniejszeniu objawów choroby Fridericha, genetycznie uwarunkowanego zaburzenia układu nerwowego, prowadzącego do uszkodzenia nerwów obwodowych (23).

Przypuszcza się, że w chorobie Alzheimera resweratrol wykazuje właściwości ochronne dla komórek nerwowych, chroniąc je przed toksycznym działaniem β -amyloidu (23).

Natomiast resweratrol podawany pacjentom z epilepsją wpływa na zmniejszenie częstości napadów i ograniczenie zaburzeń koordynacji ruchowej (24).

ŹRÓDŁA RESWERATROLU

Dotychczas resweratrol zidentyfikowano w 72 gatunkach roślin (6). Występuje on głównie w winogronach i jego produktach, jednak jego obecność można stwierdzić również w borówkach, żurawinie, pomidorach, czekoladzie i orzeszkach ziemnych (5, 25–30).

Tabela I. Zawartość resweratrolu w produktach żywnościowych

Table I. Content of resveratrol in food products

Produkt żywnościowy	Zawartość resweratrolu
Wyroby czekoladowe ($\mu\text{g/g}$)	
Kakao (<i>cocoa powders</i>)	1,85 \pm 0,43
Niesłodzone kawałki czekolady do pieczenia (<i>unsweetened baking chocolates</i>)	1,24 \pm 0,22
Średnio słodkie kawałki czekolady do pieczenia (<i>semisweet chocolate baking chips</i>)	0,52 \pm 0,14
Czekolada gorzka (<i>dark chocolates</i>)	0,35 \pm 0,08
Czekolada mleczna (<i>milk chocolates</i>)	0,10 \pm 0,05
Syrop czekoladowy (<i>chocolate syrups</i>)	0,09 \pm 0,02
Orzechy ziemne i jego wyroby ($\mu\text{g/g}$)	
Orzechy ziemne	0,02 – 1,79
Orzechy ziemne gotowane	5,138
Masło orzechowe	0,27 – 0,75
Warzywa i owoce ($\mu\text{mol/g}$)	
Skórka pomidorów (<i>tomato skin</i>)	18,4 \pm 1,6 $\mu\text{g/g}$ (max zawartość w suchej masie)
Borówka z Polski (<i>bilberry from Poland</i>)	7,1 $\cdot 10^{-5}$ \pm 1,5 $\cdot 10^{-5}$
Borówka amerykańska	0,6 $\cdot 10^{-5}$
Borówka czernicy	0,6 $\cdot 10^{-5}$
Sok z żurawiny (<i>cranberry juice</i>)	0,107 $\cdot 10^{-2}$
Sok z winogron (<i>grape juice</i>)	0,156 $\cdot 10^{-2}$
Napoje alkoholowe	
Piwo (<i>beer</i>)	14,7 – 20,5 $\mu\text{g/dm}^3$
Wino z Włoch (<i>Italian red wine</i>)	8,63 – 24,84 $\mu\text{mol/dm}^3$
Wina dostępne na rynku polskim (mg/dm^3)	
Carmenere 2005	1,74 \pm 0,05
Merlot 2006	1,40 \pm 0,10
Haut Medoc 2003	1,43 \pm 0,01
Malbec 2006	0,53 \pm 0,04
Syrah Cabernet 2005	0,96 \pm 0,02
Syrah Mourvedre Grenache 2003	1,15 \pm 0,10
Monstant Carinena 2004	1,17 \pm 0,09
Cabernet Sauvignon Merlot 2005	1,42 \pm 0,04
Malbec 2005	1,74 \pm 0,03
Merlot 2006	0,57 \pm 0,07
Malbec 2002	1,33 \pm 0,03

Produkt żywnościowy	Zawartość resweratrolu
Wina dostępne na rynku polskim (mg/dm ³) (cd.)	
Shiraz 2005	1,06 ± 0,01
Zinfandel 2005	0,39 ± 0,01
Blaufrankisch 2004	4,45 ± 0,04
Pinotage Cinsault 2006	0,57 ± 0,03
Nebbiolo 2006	3,46 ± 0,04
Germany 2007	0,75 ± 0,02
Cabernet Sauvignon 2006	3,09 ± 0,07
Cabernet Sauvignon 2005	0,64 ± 0,03
Syrah Cabernet 2007	1,11 ± 0,05
Cabernet Sauvignon 2007	0,97 ± 0,09

PODSUMOWANIE

Przeprowadzone dotychczas badania dotyczące aktywności biologicznej resweratrolu wskazują, że wykazuje on wysoką aktywność biologiczną zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* (4).

Doświadczenia przeprowadzone głównie na zwierzętach wykazały jego działanie chemoprewencyjne, kardioprotekcyjne, neuoprotekcyjne, przeciwcukrzycowe i antyoksydacyjne.

J. Przysławski, M. Dziecioł

RESVERATROL – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

PIŚMIENNICTWO

1. Šoltés L.: Civilization diseases and their relations with nutrition and the lifestyle. *Physiol. Res.*, 2009; 58(1): 1-11. – 2. Caruso F, Mendoza L., Castro P, Cotoras M., Aguirre M., Matsuihiro B., Isaacs M., Rossi M., Vigiante A., Antonioletti R.: Antifungal activity of resveratrol against *Botrytis cinerea* is improved using 2-furyl derivatives. *PLoS One*, 2011; 6(10): e25421. – 3. Shakibaei M., Kuzhuvilil B., Harikumar, Bharat B. Aggarwal: Resveratrol addiction: To die or not to die. *Mol Nutr. Food Res.*, 2009; 53: 115-128. – 4. Smoliga J. M., Baur J.A., Hausenblas H. A.: Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr. Food Res.*, 2011; 55(8): 1129-1141. – 5. Mikulski D.: Teoretyczne badanie biofizyko chemicznych właściwości resweratrolu i jego pochodnych. Praca doktorska Uniwersytet im. A. Mickiewicza, Poznań 2010; 9-49. – 6. King R.E., Bomser J.A., Min D.B.: Bioactivity of Resveratrol. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2006; 5: 65-70. – 7. Johnson J.J., Nihal M., Siddiqui I.A., Scarlett C.O., Bailey H.H., Mukhtar H., Ahmad N.: Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011; 55(8): 1169-1176. – 8. Juan M.E., Vinardell M.P., Planas J.M.: The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J. Nutr.*, 2002; 132(2): 257-260. – 9. Olas B.: Resweratrol jako dobroczynca w profilaktyce chorób układu krążenia. *Kosmos*, 2006; 55: 277-285. – 10. Vislocky L.M., Fernandez M.L.: Biomedical effects of grape products. *Nutr. Rev.*, 2010; 68(11): 656-670.

11. Vang O., Ahmad N., Baile C.A., Baur J. A., Brown K., Csiszar A., Das D.K., Delmas D., Gottfried C., Lin H.Y., Ma Q.Y., Mukhopadhyay P., Nalini N., Pezzuto J. M., Richard T., Shukla Y., Surh Y.J., Szekeres T., Szkudelski T., Walle T., Wu J.M.: What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PLoS One*, 2011; 6(6): e19881. – 12. Lekakis J., Rallidis L.S., Andreadou I., Vamvakou G., Kazantzoglou G., Magiatis P., Skaltsounis A.L., Kremastinos D.T.: Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2005; 12(6): 596-600. – 13. Chachay V.S., Kirkpatrick C.M., Hickman I.J., Ferguson M., Prins J.B., Martin J.H.: Resveratrol-pills to replace a healthy diet? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011; 72(1): 27-38. – 14. Mikstacka R., Ignatowicz E.: Działanie chemoprewencyjne i terapeutyczne trans-resweratrolu i jego analogów w chorobach nowotworowych. *Pol. Merk. Lek.*, 2010; 28(168): 496-500. – 15. Meydani M., Hasan S.T.: Dietary Polyphenols and Obesity. *Nutrients*, 2010; 2: 737-751. – 16. Kucińska M., Murias M.: Sirtuiny – droga do długowieczności czy ślepy zaułek? *Pol. Merk. Lek.*, 2010; 28(164): 158-161. – 17. Macarulla M.T., Alberdi G., Gómez S., Tueros I., Bald C., Rodríguez V.M., Martínez J.A., Portillo M.P.: Effects of different doses of resveratrol on body fat and serum parameters in rats fed a hypercaloric diet. *J. Physiol. Biochem.*, 2009; 65(4): 369-376. – 18. Resveratrol in Type2 Diabetes and Obesity. [online] Dostępny w Internecie: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01158417?term=resveratrol+obesity&rank=1 – 19. Szkudelski T., Szkudelska K.: Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*, 2011; 1215: 34-39. – 20. Brasnyó P., Molnár G.A., Mohás M., Markó L., Laczó B., Cseh J., Mikolász E., Sztjártó I.A., Mérei A., Halmai R., Mészáros L.G., Sümegi B., Wittmann I.: Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.*, 2011; 106(3): 383-389.
21. Yiu C.Y., Chen S.Y., Chang L.K., Chiu Y.F., Lin T.P.: Inhibitory effects of resveratrol on the Epstein-Barr virus lytic cycle. *Molecules*, 2010; 15(10): 7115-7124. – 22. Bujanda L., Hijona E., Larzabal M., Beraza M., Aldazabal P., Garcia-Urkia N., Sarasqueta C., Cosme A., Irastorza B., González A., Arenas J.I.: Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC Gastroenterol*, 2008; 8: 1-8. – 23. Pasinetti G.M., Wang J., Marambaud P., Ferruzzi M., Gregor P., Knable L.A., Ho L.: Neuroprotective and metabolic effects of resveratrol: therapeutic implications for Huntington's disease and other neurodegenerative disorders. *Exp. Neurol.*, 2011; 232(1): 1-6. – 24. Wu Z., Xu Q., Zhang L., Kong D., Ma R., Wang L.: Protective effect of resveratrol against kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. *Neurochem Res.*, 2009; 34(8): 1393-1400. – 25. Hurst W.J., Glinski J.A., Miller K. B., Apgar J., Davey M.H., Stuart D.A.: Survey of the trans-Resveratrol and trans-Piceid Content of Cocoa-Containing and Chocolate Products. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56(18): 8374-8378. – 26. Ragab A.S., Van Fleet J., Jankowski B., Park J.H., Bobzin S.C.: Detection and quantitation of resveratrol in tomato fruit. *J. Agric. Food Chem.*, 2006; 54(19): 7175-7179. – 27. Lyons M.M., Yu C., Toma R.B., Cho S.Y., Reiboldt W., Lee J., van Breemen R.B.: Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51(20): 5867-5870. – 28. Wang Y., Catana F., Yang Y., Roderick R., van Breemen R.B.: An LC-MS method for analyzing total resveratrol in grape juice, cranberry juice, and in wine. *J. Agric. Food Chem.*, 2002; 50(3): 431-435. – 29. Chiva-Blanch G., Urpi-Sarda M., Rotchés-Ribalta M., Zamora-Ros R., Llorach R., Lamuela-Raventós R.M., Estruch R., Andrés-Lacueva C.: Determination of resveratrol and piceid in beer matrices by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, 2011; 1218(5): 698-705. – 30. Raczkowska J., Mielcarz G.: Oznaczanie zawartości katechiny, epikatechiny, rutyny, resweratrolu i kwercetyny w czerwonych i białych winach dostępnych na rynku polskim z wykorzystaniem szybkiej chromatografii cieczowej (UPLC). *Żyw. Człow.*, 2009; 36(2): 425-431.

Adres: 60-354 Poznań, ul. Marcelińska 42.