Resveratrolün Adipozite Üzerine Etkileri

Effects of Resveratrol on Adiposity

Gülsüm Şahin[1], Alev Keser[1]

[1] Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Sağlık üzerinde yararlı biyolojik etkilere sahip olan resveratrol, son yıllarda araştırmalara en fazla konu olan besin bileşenlerinden biridir. Resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben), metilen köprüsüyle bağlanmış iki aromatik halka içeren polifenolik bir bileşiktir. Sirtuin 1'in aktifleşmesini sağlayan resveratrolün bazı kanser türlerine, iskemiye, infeksiyonlara, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu, platelet agregasyonunu baskıladığı, vazodilatör, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral özellik gösterdiği ifade edilmektedir. Bunlara ek olarak resveratrolün adipogenez, lipogenez, lipoliz, yağ asidi oksidasyonu ve termogenez gibi metabolik yolaklarda da etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Başta adipoz dokuda olmak üzere karaciğer ve iskelet kaslarında lipit metabolizması üzerinde rol oynamaktadır. Derleme olarak hazırlanan bu makalede, günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından biri olan obezitenin önlenmesinde veya tedavisinde resveratrolün etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Adipozite, obezite, resveratrol, sağlık*

ABSTRACT

Resveratrol, which has beneficial biological effects on health, is one of the most commonly researched food components in recent years. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) is a polyphenolic compound containing two aromatic rings linked via a methylene bridge. Resveratrol activates sirtuin 1 and it is claimed to be protective against some types of cancer, ischemia, infections, and cardiovascular disease, to inhibit platelet aggregationand to have vasodilator, antioxidant, anti-inflamatory, and antiviral properties. In addition, resveratrol might be involved in metabolic pathways such as adipogenesis, lipogenesis, lipolysis, fatty acid oxidation and thermogenesis. It plays a role in lipid metabolism in the liver, skeletal muscles, and especially in the adipose tissue. In this review article, it is aimed to discuss the effect of resveratrol on the prevention or treatment of obesity, one of the most important public health problems.

Keywords: *Adiposity, obesity, resveratrol, health*

GİRİŞ

Sağlığa zarar verecek ölçüde, vücutta aşırı veya anormal düzeyde yağ depolanması olarak tanımlanan obezite, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır (1). Obezite diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve solunum sistemi hastalıkları başta olmak üzere pek çok hastalığın gelişiminde temel risk etmenidir (2).

Dünya genelinde obezite görülme sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2014 yılında 1.9 milyardan fazla yetişkin birey fazla kiloludur ve bu popülasyonun 600 milyondan fazlası obezdir (3). Türkiye'de tüm yetişkin bireylerde obezite görülme sıklığı %30.3 iken, fazla kilololuluk görülme sıklığı %34.6'dır (4).

Genetik ve epigenetik etmenlerin dışında obezitenin gelişiminde en önemli risk etmenleri düşük fiziksel aktivite düzeyi ve sağlıklı olmayan beslenme alışkanlıklarıdır (5). Birçok kronik hastalıkla yakından ilişkili olması nedeniyle obezitenin tedavisi sağlık harcamaları arasında önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle, obezitenin gelişiminde rol oynayan etmenlerin ve tedavi seçeneklerinin iyi bilinmesi, obezitenin ve komplikasyonlarının optimal bir şekilde tedavi edilebilmesinde önemli bir gerekliliktir (6).

İletişim/Correspondence:
Araş. Gör. Gülsüm Şahin
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Altındağ, Ankara

E-posta: *gulsum_sahn@hotmail.com*
Geliş tarihi/Received: *01.03.2017*
Kabul tarihi/Accepted: *22.12.2017*

Son yıllarda obezite tedavisi de dahil olmak üzere, sağlık üzerinde yararlı biyolojik etkilere sahip olan işlevsel besin bileşenlerinden resveratrolün lipit metabolizması üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir (7). Bu nedenle bu derlemede resveratrolün adipozite üzerindeki etkilerinin tartışılması amaçlanmaktadır.

Resveratrol

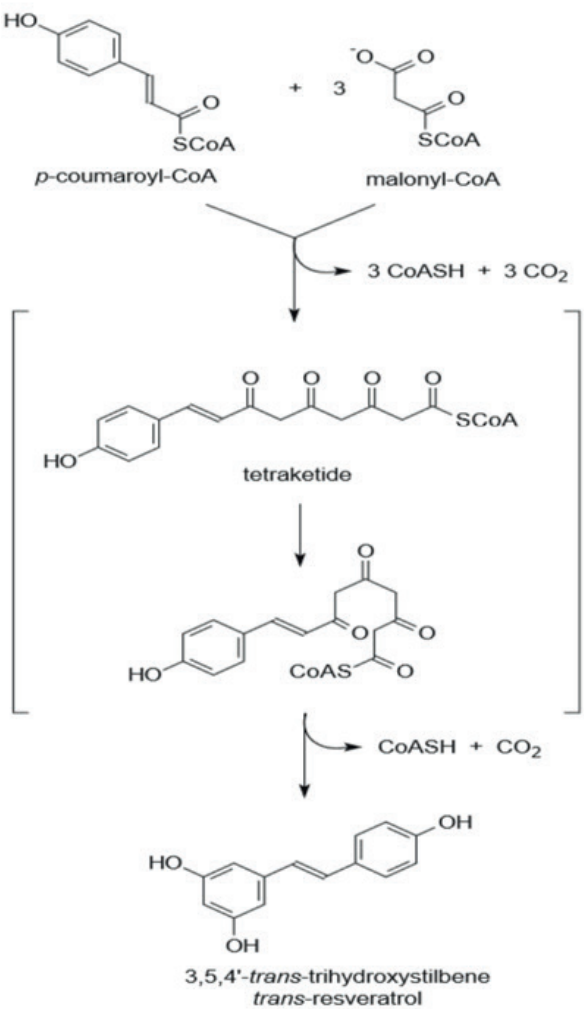
Polifenollerden stilbenlerin alt sınıfında bulunan resveratrol (3,5,4′-trihidroksistilben), metilen köprüsüyle bağlanmış iki aromatik halka içeren non-flavonoid polifenolik bir bileşiktir (7). Fiziksel ve kimyasal özelliklerine bakıldığında, resveratrol beyazımsı toz halinde katı bir molekül olup kapalı formülü $C_{14}H_{12}O_3$'tür. Molekül ağırlığı 228.25 g/mol ve erime noktası 253-255ºC'dir. Yağ, etanol ve dimetil sülfoksitte çözünürken suda çözünmez. Biyolojik olarak aktif trans ve kararlı olmayan cis olmak üzere iki izomeri mevcuttur (8). Resveratrolün yapısal formülü, en temel konjugatları ve analogları Şekil 1'de verilmiştir (9).

Resveratrol, Langcake ve Pryce tarafından ilk defa 1976 yılında asma yaprağında (Vitis vinifera) keşfedilmiştir (10). Japonya'da tedavi amacıyla kullanılan Kojo-kon bitkisinin (Polygonum cuspidatum) köklerinde çok miktarda resveratrol bulunmuştur (11). Siemann ve Creasy (12) ise ilk defa 1992 yılında resveratrolün varlığını şarapta da saptamışlardır.

Yaşlanmayı yavaşlatıcı özelliği kanıtlanan ilk molekül olan resveratrolün bazı kanser türlerine, iskemiye, infeksiyonlara, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu, platelet agregasyonunu baskıladığı, vazodilatör, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral özellik gösterdiği ifade edilmektedir (13).

Bitkilerde Resveratrol Biyosentezi

Resveratrol, bazı bitkilerde strese yanıt olarak üretilmektedir. Resveratrol, bitkiyi infeksiyonlardan ve ultraviyole ışınların verebileceği zararlı etkilerden koruyan, fitoaleksin olarak adlandırılan savunma molekülü sınıfındandır (14).

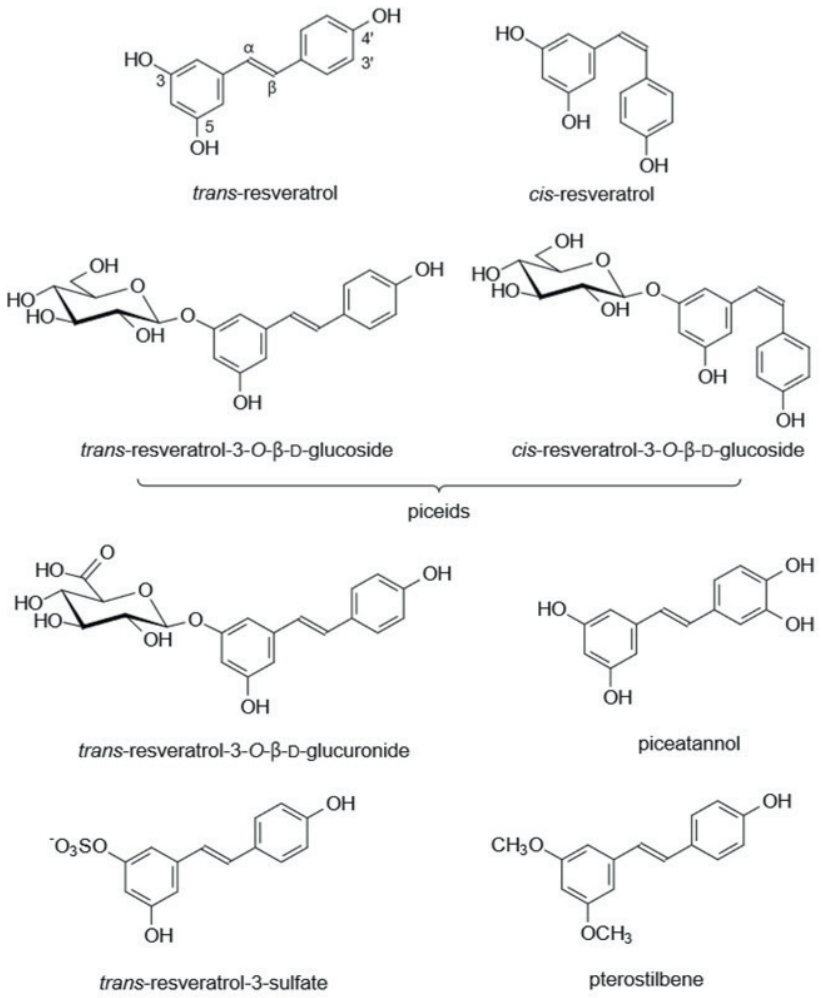


Şekil 1. Resveratrolün yapısal formülü, en temel konjugatları ve analogları (9)

Resveratrolün biyosentezini stilben sentaz enzimi katalize eder. Resveratrol, p-kumarol-CoA'nın p-kumarol kalıntısı ile malonil-CoA'dan 3 adet C-2 alt ünitesinin dekarboksilasyonu ile kondensasyonu sonucu oluşur. Bunu, resveratrolün glikozil ya da sülfat kalıntıları ile konjugasyonu izler (15). Şekil 2'de resveratrolün biyosentezi görülmektedir (9).

Resveratrolün Doğal Kaynakları

Günümüze kadar 72 bitki türünde resveratrolün varlığı saptanmıştır. Bitkilerin tohum zarı ve kabuk kısmı, embriyo ve iç kısma kıyasla daha fazla miktarda resveratrol içermektedir (16). Bitkilerin resveratrol içerikleri genotiplerine, su aktivitesine, toprak sıcaklığına ve olgunlaşma durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (17).



Şekil 2. Resveratrolün biyosentezi (9)

Üzüm ve şarap, resveratrolün en önemli besin kaynaklarıdır. Üzümdeki resveratrol miktarı iklim koşullarına, mantar infeksiyonuna ve ultraviyole ışınlarına maruziyete, şaraptaki resveratrol miktarı ise şarap yapım tekniklerine bağlı olarak değişebilmektedir (9).

Polygonum cuspidatum'dan elde edilen resveratrol, besin desteği olarak piyasada bulunmaktadır. Besin desteklerindeki doz 100 ve 500 mg arasında değişmektedir (7). Tablo 1'de resveratrolün besin kaynakları ve içerdikleri resveratrol miktarları gösterilmiştir (18-20).

Resveratrolün Metabolizması

Resveratrolün özelliklerini ve etkilerini anlayabilmek için oral alımını takiben emiliminin, dolaşımda taşınmasının, hücresel metabolizmasının ve son olarak atımının bilinmesi önemlidir (Şekil 3) (9).

Emilimi ve Diğer Dokulara Taşınması

Resveratrol, büyük ölçüde jejunumdan, bir miktar da ileumdan emilir. Bağırsakta bazolateral membrana geçen resveratrolün çoğu, glukuronid ve sülfat formlarına dönüştürülür. Bağırsak epitelini geçebilen resveratrol, bağırsaklara ulaşabilen resveratrolün ve konjugatlarının sadece %6'sıdır (21). Resveratrolün besinlerde trans ve cis olmak üzere iki izoformu bulunur. Trans-piseid, ince bağırsakta laktaz florizin hidrolaz ve sitozolik-β-glukozidaz enzimleri ile deglikozile edilmektedir. Trans-piseid enterositlere geçişte iki yol kullanır. Bunlardan ilki, apikal membran

Tablo 1. Resveratrolün besin kaynakları ve içerdikleri resveratrol miktarları (18-20)

Besin	Toplam resveratrol miktarı	1 porsiyondaki resveratrol miktarı
Kırmızı şarap	0.1-14.3 mg/L	0.015-2.15 mg/150 mL
Beyaz şarap	0.1-1.2 mg/L	0.015-0.18 mg/150 mL
Pinot nar üzümü	10.5 mg/L	1.58 mg/150 mL
Riesling üzümü	1.2 mg/L	0.18 mg/150 mL
Kırmızı üzüm suyu	0.5 mg/L	0.125 mg/250 mL
Beyaz üzüm suyu	0.05 mg/L	0.0125 mg/250 mL
Kuru üzüm	0.64 mg/100 g	1.6 mg/250 g
Üzüm tohumu	100 mg/100 g	-
Üzüm kabuğu	500-700 mg/100 g	-
Üzüm pulpu	<10 mg/100 g	-
Çilek (donmuş)	0.375 mg/100 g	0.5625 mg/150 g
Yaban mersini (donmuş)	1.9 mg/100 g	2.4 mg/125 g
Çiğ yer fıstığı	0.15 mg/100 g	0.375 mg/250 g
Kavrulmuş yer fıstığı	0.006 mg/100 g	0.015 mg/250 g
Haşlanmış yer fıstığı	0.5138 mg/100g	-
Yer fıstığı yağı	0.324 mg/100 g	-
Şam fıstığı	0.009-0.167 mg/100 g	-
Kakao	0.19 mg/100 g	0.019 mg/10 g
Bitter çikolata	0.124 mg/100 g	0.062 mg/50 g
Sütlü çikolata	0.001 mg/100 g	0.05/50 g

üzerinde bulunan laktaz florizin hidrolaz ile enterositlere geçişidir. Bağırsak lümenine, glikozile olmayan trans-resveratrol olarak salınır. Diğer bir yol ise sodyuma bağlı glukoz taşıyıcısı 1 ile fırçamsı kenar membranını geçtikten sonra sitozolik-β-glukozidaz ile glukozidlerin yıkımıdır. Trans-resveratrol trans-piseid'den deglikozilasyon sonucu oluşmaktadır. Trans-resveratrol enterositlerde daha ileri düzeyde metabolize edilerek glukuronid konjugatı oluşturur. Glukurokonjugat enterositlerden bağırsak lümenine salınır (22). Resveratrol ve metabolitleri karaciğer ve safra kesesi tarafından kandan filtre edilerek safra ile bağırsaklara atılır. Daha sonra geri emilime uğrar. Dokulara dağılımı birkaç saat sürebilmektedir. Karaciğer ve ince bağırsakta konjuge edilir. Yarılanma ömrü dokuz saattir (23).

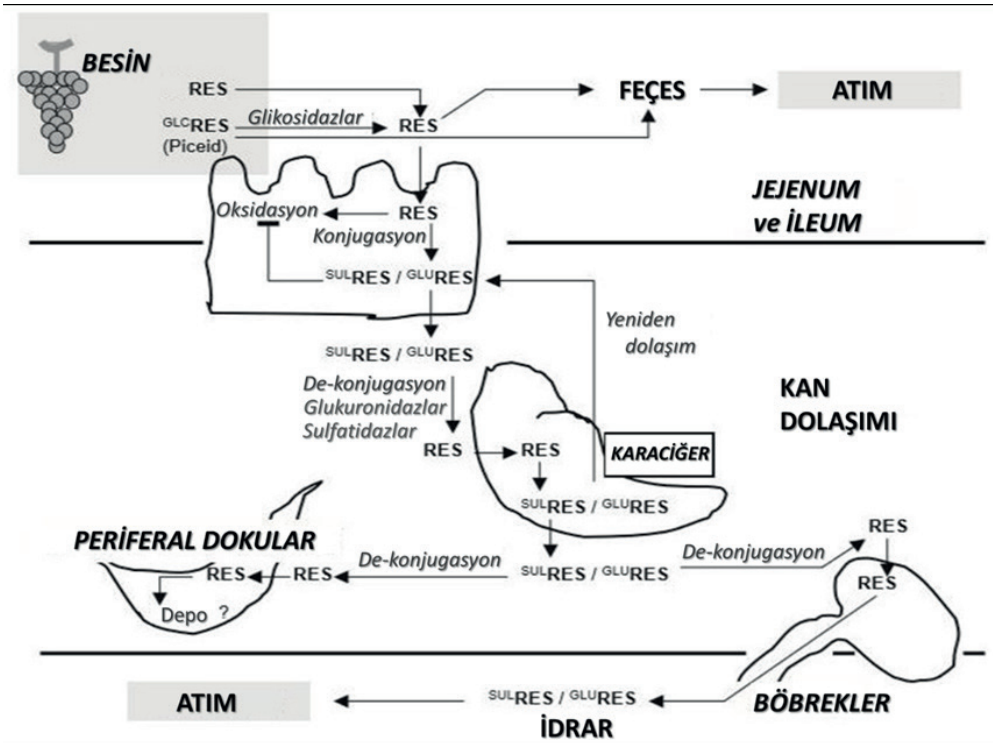
Resveratrolün hidrofilik konjuge hale gelmesi kana geçişini, vücutta dağılımını ve ekskresyonunu kolaylaştırır. Sıçanlara verilen resveratrolün plazmada ve böbrekte 60 dakikada, karaciğerde 30 dakikada, kalpte 120 dakikada en yüksek düzeye ulaştığı gözlenmiştir (24). Plazma düzeyi, ikinci bir tepe noktasına kadar zamanla azalır. İkinci tepenoktası, safradan salındıktan sonra resveratrolün yeniden dolaşıma katılması sonucu oluşmaktadır (23).

Atılımı

Hayvan deneylerine göre böbrekten resveratrolün atılımı, alımından birkaç saat sonra başlar ve sonraki 1-2 saat boyunca artarak devam eder (22). Resveratrolün metabolizması Şekil 3'te görülmektedir (9). Az miktarda resveratrol hızlı bir şekilde metabolize edilirken, belirli bir dozun üzerinde alındığı zaman kalp, karaciğer ve böbrek gibi organlarda birikebilmektedir (25).

Resveratrolün Güvenilir Alım Dozu

Resveratrolün toksisitesi ve güvenilir alım dozu ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Ratlarda 20 mg/kg resveratrolün oral olarak alımı, büyüme, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik açıdan zararlı etkiler göstermemekle birlikte, 18000 mg/kg resveratrol birçok hayvanın ölümüne neden olmuştur (26). İnsanlarda tek seferde 5 g'a kadar alınan resveratrol iyi şekilde tolere edilmiştir (27,28). Fazlalığında yaygın olarak gözlenen yan etkiler mide bulantısı ve baş ağrısı iken daha yüksek dozlarda diyare de gözlenmiştir (27). Porte ve arkadaşlarının (20) yetişkin bireylerde yürüttüğü bir çalışmada, bir hafta boyunca her gün 2 g resveratrolün verilmesinden sonra 8 kişinin altısında diyare gözlenmiştir. Ayrıca katılımcıların serum bilirubin ve potasyum düzeyleri önemli ölçüde artmıştır. Boocock ve arkadaşlarının (28) çalışmasında ise 40 sağlıklı



Şekil 3. Resveratrolün metabolizması
GLCRES: Resveratrol-3-OH-glukozid (piseid), SULRES: Resveratrol-3-sulfat, GLURES: Resveratrol-3-OH-glukuronid (9)

bireye 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 g resveratrol verilmiştir. Katılımcıların %57.5'inde minimal düzeyde yan etkiler görülürken iki bireyde bilirubin ve alanin aminotransferaz düzeyleri artmış ve araştırmacılar bu durumun resveratrolden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir.

Adipozite ve Resveratrol

Resveratrolün adipogenez, lipogenez, lipoliz, yağ asidi oksidasyonu ve termogenez gibi metabolik yolaklarda etkilerinin olduğu saptanmıştır (29).

Resveratrolün Adipogenez Üzerine Etkisi

Adipozitlerin yaşam döngüsü adipozitlerin kaynak hücrelerden farklılaşmasıyla başlamaktadır (30). Adipozitlerin fibroblastik hücre şeklinden küresel şekle geçiş sürecinde sitozin-sitozin-adenin-adenin-timin (CCAAT)-hızlandırıcı-bağlayıcı proteine (C/EBP), sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c'ye (SREBP 1c) ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama'ya (PPARγ) gereksinim duyulmaktadır. PPARγ'nın adipoziteyi başlatan temel düzenleyici etmen olduğu düşünülmektedir. C/EBP β, PPARγ ve C/EBP'nin ekspresyonunu aktive eden düzenleyici prekürsördür. Bunlar adipogenik genlerin aktivasyonundan sorumludur (31). Farklılaşmanın son fazı boyunca adipozitler, de novo lipogenezde yağ asidi sentaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve malik enzim aktivitelerinin ve üretiminin artmasıyla büyük bir artış gösterir. Bu süreç SREBP 1c ile kontrol edilir. Resveratrolün transkripsiyonel etmenler olan PPARγ, C/EBP ve SREBP 1c üzerinde etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (32).

Resveratrol, adipogenezin erken düzenleyici etmeni olan C/EBPβ'yı baskılayarak adipozitin fibroblastik şekilden küresel şekle dönüşmesini uyaran C/EBP ve PPARγ genlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu değişikliklere ise sirtuin 1 (SIRT1)'in aracılık ettiği düşünülmektedir (29). Çünkü resveratrol SIRT1'in aktifleşmesinde önemli rol oynamaktadır. Resveratrol, ilk olarak SIRT1'in deasetilasyon için aktif bölgesine substratın bağlanma afinitesini artırır (33). Daha sonra ise SIRT1'in aktivasyonundan bağımsız olarak AMPK'yı aktive eder ve böylelikle SIRT1'in aktivasyonunu uyarır (34). SIRT-1'in lipoliz ve yağ mobilizasyonuna neden olduğu (35)

ve sempatik sinir sisteminin SIRT-1 aktivitesinde rol aldığı belirtilmektedir (36).

Chen ve arkadaşlarının (37) yaptığı bir çalışmada, farelerden alınan 3T3-L1 pre-adipozitleri 10, 20, 40 ve 80 μM resveratrolle 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bu hücrelerde lipit depolanmasını, 10 μM resveratrol düzeyi dışındakiler azaltmıştır. Mekanizmayı aydınlatmak amacıyla enzim aktivitesinin göstergesi olan 5'adenozin monofosfat-aktive edici protein kinazın (AMPK) fosforilasyonu ölçülmüştür ve resveratrolün AMPK'yı aktive ettiği gözlenmiştir. Ancak, AMPK fosforilasyonu ile adipogenik etmenlerin üretimi arasında önemli bir korelasyon bulunmamıştır. Kang ve arkadaşlarının (38), 3T3-L1 pre-adipozitlerinin 10, 20, 40 μM resveratrolle 2, 4 ve 6 gün inkübe ederek yaptıkları çalışmada, bütün düzeylerde lipit depolanması ve C/EBPα, C/EBPβ, PPARγ'nın ekspresyonları azalmıştır. Hu ve arkadaşlarının (39) çalışmasında, 3T3-L1 pre-adipozitleri 1, 10, 50, 100 μM resveratrolle 7 gün boyunca inkübe edilmiştir. 1 ve 10 μM resveratrolle inkübe edilen adipozitlerde lipit depolanması artarken, 50 ve 100 μM resveratrolle inkübasyonda ise baskılanmıştır.

Resveratrolün De Novo Lipogenez ve Lipoprotein Lipaz Aktivitesi Üzerine Etkisi

De novo lipogenez, asetil CoA'dan triaçilgliserolün sentezinde substrat olarak kullanılan esterleşmiş yağ asidlerinin sentezidir. Bu süreçte hız sınırlayıcı iki enzimden biri olan asetil CoA karboksilaz, malonil CoA üretmek için asetil CoA'nın geri dönüşümsüz karboksilasyonunu katalize eder. İkinci enzim olan yağ asidi sentaz ise, asetil CoA ve malonil CoA'dan uzun zincirli yağ asidi olan palmitatın sentezini katalizler. SREBP 1c, asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz üretilmesini düzenleyen temel bileşenlerden biridir (40). Adipoz dokuda triaçilgliserol sentezinde kullanılan yağ asidleri de dolaşımdaki lipoproteinden zengin triaçilgliserolden (şilomikron ve düşük dansiteli lipoprotein) sağlanmaktadır. Adipoz dokuda, kapillerde endotel hücrelerin luminal yüzeyinde etki gösteren lipoprotein lipaz enzimi, lipoprotein triaçilgliserolleri iki serbest yağ asidi ve bir monoaçilgliserol molekülüne hidroliz eder (41). Lipoprotein lipaz üretiminde görevli transkripsiyonel etmen, PPARγ'dır (42).

Aguirre ve arkadaşları (29), olgun 3T3-L1 adipozitlerini 24 saat 1, 10 veya 25 μM resveratrolle inkübe ettiklerinde 1 μM ve 10 μM resveratrolle inkübe edilen hücrelerin triaçilgliserol düzeylerinde önemli derecede azalma (sırasıyla %52.7 ve %60) gözlenmiş, 25 μM düzeyinde ise triaçilgliserol düzeyine ek bir etki olmadığı ifade edilmiştir. Rivera ve arkadaşlarının (43), obez (fa/fa) ve zayıf ratlarla yaptıkları çalışmada, 8 hafta boyunca gavajla 10 mg/kg resveratrol verilmiş ve sonucunda obez ve zayıf ratların besin alımlarında veya vücut ağırlıklarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Sadece obez ratların abdominal yağ miktarı azalmıştır. Araştırmacılar resveratrolün, asetil CoA karboksilazın inaktif izoformu olan fosforile asetil CoA karboksilazın ekspresyonunu artırarak de novo lipogenezi baskılamasıyla bu sonuca neden olduğunu ifade etmişlerdir (43).

Resveratrolün Lipoliz Üzerine Etkisi

Lipolizde, adipoz dokudan triaçilgliserolün hidroliziyle gliserol ve yağ asidi açığa çıkmaktadır. Adipoz trigliserit lipaz ve hormon-duyarlı lipaz, triaçilgliserolün katabolizmasında görev alan temel enzimlerdir. Adipoz trigliserit lipaz, triaçilgliserolün hidrolizinde birinci basamakta görev almaktadır, ürünler hormon-duyarlı lipaz için substrat olan serbest yağ asidi ve diaçilgliseroldür (44). Hormon-duyarlı lipazın aktivasyonu, siklik adenozin monofosfatın (cAMP) uyardığı protein kinaz A'ya bağımlı fosforilasyona dayanır (45).

In vitro bir çalışmada 3T3-L1 adipozitleri 100 μM resveratrolle 12, 24, 48 saat inkübe edildiğinde tüm uygulamalarda daha az düzeyde triaçilgliserol depolandığı saptanmıştır. Ayrıca lipit mobilizasyonunun göstergesi olan serbest yağ asidi salınımının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Resveratrol 24 saatlik inkübasyondan sonra sadece daha yüksek serbest yağ asidi salınımına neden olmamış, aynı zamanda 10 μM izoproterenol (β-adrenerjik agonist) ile birlikte lipolizi uyarmıştır. Bu etkilerin altında yatan mekanizmaya bakıldığında, resveratrolün

hormon-duyarlı lipaz üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı, adipoz trigliserit lipaz mRNA düzeyleri ile protein ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada, 100 μM resveratrolün insan Simpson–Golabi–Behmel sendrom adipozitleri üzerindeki lipolitik etkisi, 12 ve 24 saatlik inkübasyonlarla araştırılmış ve resveratrolün lipit mobilizasyonu üzerinde etki göstermediği saptanmıştır. Bu adipozitlerde resveratrol sadece adipoz trigliserit lipaz mRNA ve protein ekspresyonunu artırmış, hormon-duyarlı lipaz düzeyinde değişiklik oluşturmamıştır (46).

Resveratrolün Yağ Asidi Oksidasyonu Üzerine Etkileri

Yağ asidi oksidasyonundaki herhangi bir bozukluk, obez fenotipin gelişmesine neden olabilmektedir (47). Beta oksidasyon (β-oksidasyon), yağ asidlerinin okside edilerek enerjinin büyük bir kısmının sağlandığı temel metabolik süreçtir. Asetil CoA dehidrogenaz, enoil-CoA hidrataz, 3-hidroksi asetil CoA dehidrogenaz ve 3-ketoaçil-CoA tiolaz olmak üzere dört enzimin katalizlediği bu oksidatif süreç, mitokondri matriksinde gerçekleşir (48). Mitokondrial β-oksidasyonun temel düzenleyici enzimi olan karnitin palmitotransferaz, yağ asetil CoA'ları mitokondrial matrikse girebilmeleri için yağ asetil-karnitin moleküllerine dönüştürür (49).

Lagouge ve arkadaşları (50) çalışmalarında C57BL/6J farelerini yüksek yağlı diyetle beslemiş ve 15 hafta boyunca hergün 400 mg/kg resveratrol vermişlerdir. Resveratrol verilen farelerde toplam vücut yağında azalma görülmüştür. Bu fareler, daha geniş mitokondrial yapılar göstermişler ve proliferatör aktive edici reseptör gama koaktivatör-1α (PGC-1α), mitokondrial transkripsiyon faktör A ve uncoupling ayırıcı protein-3 (uncoupling protein3-UCP3) gen ekspresyonlarının artmasıyla mitokondrial aktiviteleri artmıştır. Alberdi ve arkadaşları (51) yüksek yağlı diyetle beslenen ratlara 6 hafta boyunca hergün 30 mg/kg resveratrol verdiklerinde, karnitin palmitotransferaz 1 ve asetil CoA oksidaz aktiviteleri beyaz adipoz dokuda önemli derecede azalmış, karaciğer dokusunda ise artmıştır. Gómez-Zorita ve arkadaşlarının (52) çalışmasında ise genetik olarak obez olan Zucker ratlarına 6 hafta boyunca hergün 15 ve 45 mg/kg resveratrol verildiğinde karaciğerde yağ asidi oksidasyonunun arttığı gözlenmiş ve bu durumun, resveratrolün obezite üzerine olumlu etkisi olduğu hipotezini desteklemiştir.

Bu çalışmalar sonucunda, resveratrolün mitokondri sentezini artırarak oksidatif dokularda (karaciğer ve iskelet kası) yağ asidi kullanımını artırdığı görülmektedir. Ayrıca bu polifenol, adipoz dokudaki yağ asidlerinin triaçilgliserol olarak depolanmasını azaltmaktadır (29).

Resveratrolün Termogenez Üzerine Etkileri

Termogenez mitokondri iç zarında bulunan UCP'ler ile yönetilir. Bu proteinler ATP sentezini yürütmek yerine, membran boyunca proton gradientini dağıtarak ve ısı üreterek oksidatif fosforilasyonu baskılarlar (53).

Obezojenik diyet uygulanan ratlara 6 hafta boyunca günde 30 mg/kg resveratrol verildiğinde kemirgenlerin ana termogenik dokusu olan intraspakular kahverengi adipoz dokularında, UCP1 üretimi önemli derecede artmıştır (51). Resveratrolün UCP'ler üzerindeki etkilerini görmek amacıyla SIRT-1 geninin ekspresyonu, PGC-1α ve mitokondrial transkripsiyon faktör A analiz edilmiştir. Resveratrolün, deasetilasyon yoluyla PGC-1α'yı aktive eden SIRT-1'i aktive ettiği rapor edilmiştir. Bu koaktivatör, mitokondrial biyogenezin uyarıcısı olan mitokondrial transkripsiyon faktör A'nın ekspresyonunu artırır (54). Lagouge ve arkadaşlarının (50), farelere 15 hafta boyunca günde 400 mg/kg resveratrol verdiği çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak Alberdi ve arkadaşlarının (51) çalışmasında, SIRT-1 ve PGC-1α ekspresyonlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak, resveratrol intraspakular kahverengi adipoz dokuda UCP1 artışını ve iskelet kasında UCP3 artışını sağlamaktadır. Bu etkilerin oluşmasını da SIRT-1 sağlar. Ancak bilimsel kanıtı güçlendirmek amacıyla daha fazla sayıda çalışma yapılmalıdır (29).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaşlanmayı geciktirici özelliği kanıtlanan resveratrolün bazı kanser türlerine, iskemiye, infeksiyonlara, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu, platelet agregasyonunu baskıladığı, vazodilatör, antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral özellik gösterdiği ifade edilmektedir. Bunlara ek olarak in vitro ve in vivo çalışmalar, resveratrolün başta adipoz dokuda olmak üzere karaciğer ve iskelet kaslarındaki lipit metabolizmasını etkilediğini göstermektedir. Çoğunlukla kemirgenler üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda, resveratrolün yağ depolanmasını baskılayarak, lipolitik ve oksidatif yolakları uyararak vücut yağını azalttığı saptanmıştır. Farklı düzeylerde resveratrolün kullanıldığı çalışmalarda, özellikle yüksek düzeylerde bu etkinin görüldüğü ifade edilmektedir.

Resveratrolün koruyucu etkilerinden yararlanabilmek için üzüm, çilek, yaban mersini, yer fıstığı ve kakao gibi resveratrol içeren besinlere diyette yer verilmelidir. Ancak besin yoluyla alınan resveratrolün biyoyararlılığı ve adipozite üzerine etkilerine ilişkin insan çalışmalarına gereksinme vardır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: *Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

KAYNAKLAR

1. WHO: Obesity, 2016. Available at: http://www.who.int/topics/obesity/en/. Accessed October 10, 2016.
2. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med 2001;161(13):1581-1586.
3. WHO: Obesity and Overweight, 2016. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed November 11, 2016.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014.
5. Watanabe E, Lee JS, Mori K, Kawakubo K. Clustering patterns of obesity-related multiple lifestyle behaviours and their associations with overweight and family environments: a cross-sectional study in Japanese preschool children. BMJ Open 2016;6(11):e012773.
6. Sağlık Bakanlığı, 2015. Sağlık için obezite ile mücadele. Erişim Adresi: [http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-40258/obezite.html]. Erişim Tarihi: 08/10/2016.
7. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Kartal ON. Resveratrol: French paradox revisited. Front Pharmacology 2012;3:141-158.
8. Pallàs M, Porquet D, Vicente A, Camins A, Sanfeliu C. Resveratrol: New avenues for a natural compound in neuroprotection. Curr Pharma Design 2016;19(38):6726-6731.
9. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. J Nutr Biochem 2005;16(8):449-466.
10. Langcake P, Pryce RJ. A new class of phytoalexins from grapevines. Experientia 1977;33(2):151–152.
11. Pervaiz S. Resveratrol: From grapevines to mammalian biology. FASEB J 2003;17(14):1975-1985.
12. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. Am J Enol Vitic 1992;43(1):49-52.
13. Bay-Karabulut A. Resveratrol ve etkileri. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(6):166-169.
14. Dixon RA. Natural products and plant disease resistance. Nature 2001;411(6839):843– 847.
15. Regev-Shoshani G, Shoseyov O, Bilkis I, Kerem Z. Glycosylation of resveratrol protects it from enzymic oxidation. Biochem J 2003;374(1):157-163.
16. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of resveratrol. Compreh Rev Food Sci Food Safety 2006;5(3):65-70.
17. Arora MK, Strange RN. Phytoalexin accumulation in groundnuts in response to wounding. Plant Sci 1991;78(2):157-163.
18. Chachay VS, Kirkpatrick CM, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol--pills to replace a healthy diet?. Br J Clin Pharmacol 2011;72(1):27-38.
19. Counet C, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. Food Chem 2006;98(4):649-657.
20. Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, et al. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. Clin Pharmacokinet 2010;49(7):449-454.
21. Kuhnle G, Spencer JPE, Chowrimootoo G, Schroeter H, Debnam ES, Srai SKS, et al. Resveratrol is absorbed in the small intestine as resveratrol glucuronide. Biochem Biophys Res Commun 2000;272(1):212-217.
22. Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, Mérillon JM, Krisa S. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. Eur J Nutr 2006;45(7):376-382.
23. Walle T, Hsieh F, Delegge MH, Oatis JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. Drug Metab Dispos 2004;32(12):1377-1382.
24. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP. Plasma, urine and tisue levels of trans and cis-resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) after short-term or prolonged administration of red wine to rats. Int J Tissue React 1995;18(2-3):67-71.
25. Goldberga DM, Yanb J, Soleasab GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. Clin Biochem 2003;36(1):79-87.

26. Knutson MD, Leeuwenburgh C. Resveratrol and novel potent activators of SIRT1: Effects on aging and age-related diseases. Nutrition Rev 2008;66(10):591–596.
27. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol Nutr Food Res 2010;54(1):7-16.
28. Boocock DJ, Faust GES, Patel KR, Schinas AM, Brown WA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(6):1246-1252.
29. Aguirre L, Fernández-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: Anti-obesity mechanisms of action. Molecules 2014;19(11):18632-18655.
30. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7(12):885-896.
31. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. Cell Metab 2006;4(4):263–273.
32. Kwon JY, Seo SG, Yue S, Cheng JX, Lee KW, Kim KH. An inhibitory effect of resveratrol in the mitotic clonal expansion and insulin signaling pathway in the early phase of adipogenesis. Nutr Res 2012;32(8):607-616.
33. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem 2005;280(17):17187–17195.
34. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. Proc Natl Acad Sci 2007;104(17):7217-7222.
35. Picard F, Kurtev M, Chung N, Topark-Ngarm A, Senawong T, De Oliveira RM, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. Nature 2004;429:771–776.
36. Picard F, Guarente L. Molecular links between aging and adipose tissue. Int J Obes 2005;29:36–39.
37. Chen S, Li Z, Li W, Shan Z, Zhu W. Resveratrol inhibits cell differentiation in 3T3-L1 adipocytes via activation of AMPK. Can J Physiol Pharmacol 2011;89(11):793–799.
38. Kang NE, Ha AW, Kim JY, Kim WK. Resveratrol inhibits the protein expression oftranscription factors related adipocyte differentiation and the activity of matrix metalloproteinase in mouse fibroblast 3T3-L1 preadipocytes. Nutr Res Pract 2012;6:499–504.
39. Hu P, Zhao L, Chen J. Physiologically achievable doses of resveratrol enhance 3T3-L1 adipocyte differentiation. Eur J Nutr. 2014;doi:10.1007/s00394-014-0738-4.
40. Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. Arch Med Res 2008;39(8):715–728.
41. Wang CS, Hartsuck J, Mcconathy WJ. Structure and functional properties of lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta 1992;1123(1):1–17.
42. Auwerx J, Schoonjans K, Fruchart JC, Staels B. Transcriptional control of triglyceride metabolism: Fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and apo C-III genes by activating the nuclear receptor PPAR. Atherosclerosis 1996;124:29–37.
43. Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. Biochem Pharmacol 2009;77(6):1053-1063.
44. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. Prog Lipid Res 2009;48:275-297.
45. Rayalam S, Yang JY, Ambati S, Della-Fera MA, Baile CA. Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes. Phytother Res 2008;22(10):1367-1371.
46. Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churruca I , Simón E, Del Puy Portillo M, et al. Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. J Nutr Biochem 2012;23(4):379–384.
47. Isken F, Klaus S, Petzke KJ, Loddenkemper C, Pfeiffer AF, Weickert MO. Impairment of fat oxidation under high- vs. low-glycemic index diet occurs before the development of an obese phenotype. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010;298(2): 287–295.
48. Eaton S, Bartlett K, Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial beta-oxidation. Biochem J 1996;320(2):345–357.
49. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. Biochim Biophys Acta 2000;1486(1):1–17.
50. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006;127(6):1109–1122.
51. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Churruca I, Portillo MP. Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. Food Chem 2013;141(2):1530–1535.
52. Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Macarulla MT, Aguirre L, Hijona E, Bujanda L, et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. Br J Nutr 2012;107(02):202–210.
53. Ricquier D, Casteilla L, Bouillaud F. Molecular studies of the uncoupling protein. June The FASEB Journal 1991;5(9):2237-2242.
54. Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. PLoS One 2008;3(6):1-10.