



## Evaluation of the effects of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease

### A systematic review study

#### Abstract

#### Article Info

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which triglycerides accumulate in liver cells without a history of alcohol consumption. Evidence has shown that auxiliary treatments, including the use of antioxidant compounds, can be effective in improving nonalcoholic fatty liver. Resveratrol is an antioxidant compound that has been shown to be beneficial in some diseases. This study aimed to investigate the results of research on the relationship between supplementation of resveratrol and non-alcoholic fatty liver disease.

**Methods:** Randomized Clinical Trial effect of resveratrol supplementation on NAFLD was reviewed from Science direct, Pub med, Google scholar, Scopus, Web of Science between 2008 and 2012 with the keywords: Resveratrol, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Non-alcoholic Steatohepatitis, NAFLD.

**Results:** A review of various studies showed resveratrol has positive effects on improving the symptoms of non-alcoholic fatty liver through various mechanisms such as lowering total plasma cholesterol and triglycerides, reducing oxidative stress in liver cell culture medium, decreasing liver triglyceride content and finally reducing the degree of steatosis. However, some studies have different results and do not show a significant effect on resveratrol supplementation.

**Conclusion:** In most studies, the positive effects of resveratrol supplementation on non-alcoholic fatty liver have been proven, but more studies are needed because of the controversy of studies.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver, Fatty liver, Non-alcoholic steatohepatitis, Resveratrol.

#### Authors:

Alireza Farahmand<sup>1</sup>

Vahid Hadi<sup>2\*</sup>

Saeid Hadi<sup>2</sup>

Javad Rafiee Rad<sup>3</sup>

Sayad Rashidi<sup>1</sup>

Maryam Askari<sup>4</sup>

#### Affiliations

1. Department of Education and Research, Army Health Center of Excellence (NEZA-JA), Tehran, Iran.

2. Department of Biochemistry and Nutrition, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-Mail: vahidhadi1@gmail.com

3. PhD, Strategic Defends Science, DC, Sndu, Tehran, Iran.

4- MSc student, Department of emergency nursing, Faculty of nursing, Aja university of Medical Sciences, Tehran, Iran.



## بررسی اثرات رزوراترول بر بیماری کبد چرب غیر الکلی یک مطالعه مروری سیستماتیک

### چکیده

### اطلاعات مقاله

علیرضا فرهمند<sup>۱</sup>  
وحید هادی<sup>۲\*</sup>  
سعید هادی<sup>۲</sup>  
جواد رفیعی راد<sup>۳</sup>  
صیاد رشیدی<sup>۱</sup>  
مریم عسکری<sup>۴</sup>

**مقدمه:** بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)، وضعیتی است که در آن تری گلیسیرید در سلول‌های کبدی بدون سابقه مصرف الکل تجمع پیدا می‌کند. شواهد نشان داده‌اند که درمان کمکی از جمله استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی می‌تواند در بهبود کبد چرب غیر الکلی موثر باشد. رزوراترول یک ترکیب آنتی اکسیدانی می‌باشد که سودمند بودن آن در برخی بیماری‌ها نشان داده شده است. از این رو هدف از این مطالعه مروری، بررسی تأثیر مکمل رزوراترول در کنترل بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌باشد.

**روش کار:** مطالعه حاضر یک مطالعه مروری سیستماتیک بر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده است که به بررسی نتایج پژوهش‌های انجام شده در زمینه ارتباط مکمل رزوراترول و بیماری کبد چرب غیر الکلی پرداخته است. مطالعات انجام شده مرتبط با اثر دریافت مکمل رزوراترول بر کبد چرب غیر الکلی از پایگاه‌های علمی Science، Web of Science، Scopus، Google scholar، Pub med، direct بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۲ با استفاده از کلیدواژه‌های بیماری کبد چرب غیر الکلی، کبد چرب، استئاتوهپاتیت غیر الکلی و رزوراترول مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بررسی مطالعات مختلف نشان داد که رزوراترول طی مکانسیم‌های مختلفی از جمله کاهش کلسترول و تری گلیسیرید تام پلاسما، کاهش استرس اکسیداتیو در محیط کشت سلول‌های کبدی، کاهش محتوای تری گلیسیرید کبد و نهایتاً کاهش درجه استئاتوز اثرات مثبتی بر بهبود علائم کبد چرب غیر الکلی دارد. با این وجود تعدادی از مطالعات هم نتایج متفاوتی داشته و اثر معنی‌داری از مکمل رزوراترول را نشان نمی‌دهند.

**نتیجه‌گیری:** رزوراترول می‌تواند اثرات مثبتی در کنترل کبد چرب غیر الکلی داشته باشد، اما به دلیل ضد و نقیض بودن نتایج مطالعات، نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد.

**کلیدواژه‌گان:** کبد چرب غیر الکلی، کبد چرب، استئاتوهپاتیت غیر الکلی، رزوراترول

### وابستگی سازمانی نویسندگان

۱. گروه آموزش و پژوهش، اداره بهداشت، امداد و درمان (نزا)، تهران، ایران.
۲. گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی (آجا)، تهران، ایران.  
پست الکترونیک: vahidhadil@gmail.com
۳. دکترای علوم دفاعی راهبردی، دانشکده دفاع، دانشگاه و پژوهشگاه عالی دفاع ملی و تحقیقات راهبردی، تهران، ایران.
- ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه پرستاری اورژانس، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران.

## مقدمه

درمانی مختلف است (۹). برخی مطالعات نشان داده‌اند که رزوراترول دارای اثرات پایین‌آورنده‌ی لیپید در خون است (۱۰) و همچنین می‌تواند غلظت گلوکز در خون را کاهش دهد. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که رزوراترول از طریق مکانیسم‌های مختلفی میزان لیپیدها و لیپوپروتئین‌های خون را تعدیل می‌کند و سنتز و تجمع تری‌گلیسریدها در کبد را مهار می‌کند. همچنین رزوراترول از طریق اثرات آنتی‌اکسیدانی خود موجب محافظت قلبی می‌شود. علاوه بر این نشان داده شده است که در مدل‌های حیوانی رزوراترول باعث کاهش چربی احشایی می‌شود (۱۱). همچنین مطالعات قلبی نشان داده‌اند که رزوراترول موجب کاهش وسعت آترواسکلروزیس در حیوانات مدل آترواسکلروزیس شده است (۱۲). با توجه به اثراتی که مصرف رزوراترول بر ساخت و تجمع چربی در کبد و استرس اکسیداتیو در مطالعات سلولی و حیوانی داشته است به نظر می‌رسد اثرات سودمندی در پیشگیری و کنترل کبد چرب داشته باشد. بنابراین با توجه به نتایج متناقض از مطالعات، هدف از انجام این مطالعه خلاصه کردن اطلاعات حاصل از مقالات کارآزمایی بالینی انسانی و تجربی مربوط به بررسی اثر رزوراترول بر کبد چرب غیرالکلی می‌باشد تا تاثیر این مکمل بر روی هر یک از پارامترهای سرمی و همچنین استرس اکسیداتیو بررسی گردد.

## روش کار

با جست و جو در پایگاه‌های علمی Pub.Science direct، Web of Science، Scopus، Google scholar، med با استفاده از کلیدواژه‌های بیماری کبد چرب غیرالکلی<sup>۱</sup>، کبد چرب<sup>۲</sup>، استئاتوهپاتیت غیرالکلی<sup>۳</sup> و رزوراترول<sup>۴</sup> مطالعات منتشر شده (اعم از مطالعات سلولی و حیوانی) در بین سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۲ استخراج شدند. در کل ۱۴۷ مقاله یافت شد که پس از مقایسه آن‌ها ۷۵ مقاله به علت تکراری بودن کنار گذاشته شدند. سپس با بررسی عنوان و چکیده ۷۲ مقاله باقی مانده، ارتباط موضوعی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت و مطالعات غیر مرتبط خارج شدند. از میان انواع مطالعات استخراج شده، تنها کارآزمایی‌های بالینی به مطالعه وارد و انواع دیگر از جمله مطالعات مقطعی، آینده نگر، گذشته نگر و مروری خارج شدند. بنابراین معیار ورود به مطالعه مکمل یاری با رزوراترول در نظر گرفته شد. از ۷۲ مقاله باقی مانده، ۴۳ مقاله به علت عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع مورد نظر کنار گذاشته شدند. از مجموع ۲۹ مقاله باقی مانده که به طور دقیق مورد

بیماری کبد چرب غیرالکلی<sup>۱</sup> وضعیتی است که در آن تری‌گلیسرید در سلول‌های کبدی افرادی که فاقد سابقه مصرف الکل هستند و یا به میزان کم الکل استفاده می‌نمایند، تجمع پیدا می‌کند (۱). این بیماری به طور معمول در نتیجه تجمع چربی بیش از ۵٪ وزن کبد در این ارگان، ایجاد می‌شود (۲). بیماری کبد چرب غیرالکلی طیف وسیعی دارد و بسیاری از بیماران ممکن است تنها افزایش چربی در بافت کبدی را نشان دهند (استئاتوزیس ساده) اما برخی به سوی استئاتوهپاتیت غیرالکلی پیشرفت می‌کنند و ۲۰٪ از این بیماران دچار فیروز کبدی و حتی سیروز و نارسایی خواهند شد (۳). امروزه NAFLD یکی از شایع‌ترین اختلالات کبدی در دنیا و در میان بزرگسالان و حتی کودکان به شمار می‌آید. شیوع این اختلال در دنیا ۳۶-۳۵ درصد می‌باشد (۴). مطالعات اخیر که در کشورهای شرقی انجام گرفته است شیوع آن را به علت تغییر سبک زندگی (مصرف رژیم غذایی پرچرب، فعالیت بدنی کم، چاقی مرکزی و دیابت ملیتوس نوع دو) در حال افزایش بیان کرده‌اند، به طوری که تنها شیوع یک شکل از طیف این بیماری یعنی استئاتوز کبدی در حدود ۳۰-۱۶٪ جمعیت عمومی برآورد شده است که این میزان قابل مقایسه با کشورهای غربی است (۵). سندرم متابولیک شامل پرفشاری خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیس لیپیدمی یا اختلال در سوخت و ساز چربی است و کبد چرب غیرالکلی می‌تواند یکی از نشانه‌های ابتلا به آن باشد (۶). علائم ذکر شده از سندرم متابولیک می‌توانند باعث افزایش احتمال ابتلا به NAFLD شوند. بنابراین NAFLD یکی از نشانه‌های وجود سندرم متابولیک می‌باشد (۷). در حال حاضر درمان قطعی برای NAFLD وجود ندارد. پیدا کردن درمان‌های مکمل جدید به منظور جایگزینی و کمک به درمان‌های موجود برای کبد چرب از اهمیت زیادی برخوردار است. وجود استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی کبد چرب مشخص شده است و استفاده از فیتوکمیکال‌ها به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند یکی از درمان‌های کمکی گفته شده باشند که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است و به عنوان یکی از درمان‌های مؤثر در بیماری‌های کبدی تلقی می‌شود. رزوراترول یکی از این مواد با خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۸).

رزوراترول (ترانس ۳، ۵، ۴ تری‌هیدروکسی استیل بن)<sup>۱</sup> یک ترکیب پلی فنولیک فیتوآلکسین می‌باشد. رزوراترول ماده‌ی غیر سمی در برخی از گیاهان از جمله انگور است و ماده‌ی آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و ضد سرطان برای کاربردهای

1. Trans 5,4,3- trihydroxy stilbene

2. Non-alcoholic Fatty Liver Disease

3. Fatty Liver

4. Nonalcoholic Steatohepatitis

5. Resveratrol

کبد پرداختند. نتایج این مطالعه حاکی از اثر مثبت رزوراترول در کاهش محتوای تری‌گلیسرید تام کبد ( $p < 0.001$ ) و حفاظت از کبد در برابر NAFLD بود. Ahn و همکاران (۱۷) گزارش کردند محتوای چربی و تری‌گلیسرید کبد در گروه مصرف کننده رژیم اتروژنیک به علاوه رزوراترول نسبت به گروه دریافت کننده رژیم اتروژنیک به تنهایی کاهش داشت (۱۷). مصرف ۱۰ هفته‌ای رزوراترول در رت‌های دریافت کننده رژیم پرچرب و پر ساکاروز با کاهش تجمع چربی و بهبود خواص هیستولوژیکی کبد همراه بود (۱۴).

### ارتباط مصرف رزوراترول بر کاهش آنزیم‌های کبدی

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی اثرات بالقوه رزوراترول در کاهش آنزیم‌های کبدی و محتوای چربی کبد را در مدل‌های حیوانی گزارش کرده‌اند. در مطالعه Bujanda و همکاران (۱۸) کاهش معنی‌دار ALT و تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها را در اثر مصرف ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم رزوراترول در مدل حیوانی کبد چرب غیرالکلی مشاهده کردند. همچنین در این مطالعه میزان نیتریک اکساید سنتتاز در کبد رت‌های گروه مصرف کننده رزوراترول در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت، در حالی که میزان آنزیم‌های آنتی اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز افزایش یافت (۱۸). رزوراترول همچنین باعث ممانعت از افزایش ALT, AST و GGT در رت‌های دیابتی (ناشی از مصرف استریتوزوتوسین) شد (۱۹) و کبد را از آسیب اکسیداسیون (با افزایش فعالیت کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز) محافظت کرد. در مطالعه دیگری رزوراترول از افزایش ALT و AST در خوک‌هایی که رژیم هایپر کسترولمیک مصرف می‌کردند، جلوگیری کرد و محتوای چربی کبد نیز کاهش یافت (۲۰). در این مطالعه عنوان شد که رزوراترول با کاهش استرس اکسیداتیو قادر است کبد را در برابر NAFLD محافظت کند. Gomez-Zorita و همکاران (۲۱) کاهش نسبت ALT/GPT، AST/GOUT، کاهش محتوای چربی سلول‌های کبدی، کاهش وزن کبد و کاهش استرس اکسیداتیو در کبد با مصرف ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم رزوراترول در رت‌ها را گزارش کردند.

### ارتباط مصرف رزوراترول بر بهبود التهاب

رزوراترول یک ترکیب پلی فنولیک فیتو الکسین می‌باشد که در پاسخ به حمله پاتوژن‌ها و استرس محیطی در گیاهان تولید می‌شود (۱۴، ۲۲). مطالعات تجربی و پیش تجربی متعدد اثرات سودمند این ماده را در ممانعت از تجمع چربی و کاهش استرس اکسیداتیو در هپاتوسیت‌ها (۱۴) و پیشگیری و درمان کبد

مطالعه قرار گرفتند، ۱۹ مقاله به علت داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۰ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات مورد نظر (اثر رزوراترول بر کبد چرب غیر الکلی، پروفایل لیپیدی و استرس اکسیداتیو) بودند انتخاب شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند که در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند.

### یافته‌ها

#### اثر رزوراترول بر پیشگیری و بهبود کبد چرب در مطالعات حیوانی

نتایج نشان داده است که رزوراترول با افزایش فعالیت آنزیم‌هایی که در اکسیداسیون اسیدهای چرب نقش دارند و همچنین کاهش لیپوژنز با کاهش محتوای تری‌گلیسرید کبد در ارتباط هستند. همچنین رزوراترول از طریق فعال سازی AMPK و کاهش بیان آنزیم اسید چرب سنتتاز از تجمع تری‌گلیسرید در سلول‌های HepG2 جلوگیری می‌کند (۱۳). Shang J و همکاران (۱۴) طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ به بررسی مکانسیم اثر رزوراترول بر فعالیت پروتئین کیناز در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی پرداختند. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد، موش‌های صحرایی بیمار تحت تیمار با رزوراترول به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در مقایسه با گروه کنترل مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی، اثرات بهبود دهنده‌ای در میزان وزن حیوانات، کاهش تجمع تری‌گلیسرید در کبد و بهبود هیستولوژیکی کبد را نشان دادند ( $p < 0.05$ ). از دیگر مطالعات مورد بررسی در این پژوهش، مطالعه‌ی Bujanda و همکاران در سال ۲۰۰۸ تحت عنوان رزوراترول بیماری کبد چرب غیر الکلی را در موش‌ها صحرایی بود. نتایج حاصل از مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که تیمار موش‌های صحرایی بیمار با رزوراترول به میزان ۱۰ میلی‌گرم در روز باعث کاهش معنی‌دار در درجه استتاتوز در موش‌های صحرایی در مقایسه با گروه کنترل بیمار شد ( $p < 0.05$ ). شایان ذکر است Ahn و همکاران (۱۵) در سال ۲۰۰۸ به بررسی اثر رزوراترول بر استتاتوز متابولیک ایجاد شده به وسیله رژیم اتروژنیک پرداختند. نتایج حاصل از بررسی آنها نشان داد که تیمار حیوانات با رزوراترول از تغییرات ایجاد شده به وسیله رژیم اتروژنیک پیشگیری می‌کند. دیگر یافته‌های این مطالعه مویید این مطلب بود که تیمار حیوانات با رزوراترول سبب کاهش وزن کبد، کاهش محتوای تری‌گلیسرید کبد و کاهش معنی‌دار استتاتوز کبدی می‌شود ( $p < 0.01$ ). از دیگر مقالات مورد بررسی در این پژوهش، مطالعات Gomez-Zorita و همکاران (۱۶) در سال ۲۰۱۱ بود. آن‌ها در این پژوهش به بررسی اثر رزوراترول بر تجمع چربی در

## جدول شماره ۱- خلاصه‌ی مقالات مورد بررسی در این پژوهش

نام نویسنده	سال انتشار	دوز رزوراترول	نمونه مورد مطالعه	طول دوره درمان	یافته اصلی
<b>مطالعات حیوانی اثر بر پیشگیری و بهبود کبد چرب غیر الکلی</b>					
Shang J و همکاران (۲۲)	۲۰۰۸	mg/kgBW ۱۰۰	موش صحرایی نژاد ویستار	۷ هفته	کاهش استئاتوز و مقاومت انسولینی
Bujanda L و همکاران (۱۶)	۲۰۰۸	۱۰ mg/d	موش صحرایی نژاد ویستار	۴ هفته	افزایش سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتینون پراکسیداز و کاتالاز کاهش سطح گلوکز سرم و کاهش تجمع چربی
Ahn J و همکاران (۲۳)	۲۰۰۸	٪ ۰/۰۱۲۵	موش	۸ هفته	بهبود دیس لیپیدی و استئاتوهایپیت کاهش بیان ژن های درگیر در متابولیسم چربی
Shang J و همکاران (۲۲)	۲۰۰۸	۱۰۰ mg/kg/d	موش صحرایی	۱۰ هفته	کاهش TG و بهبود مقاومت انسولینی حفاظت از کبد در برابر NAFLD
Tauriainen E و همکاران (۲۴)	۲۰۱۱	۲ gr/kg ۴ gr/kg	موش C57Bl/۶J	۱۵ هفته	پیشگیری از استئاتوز و بادکردگی سلول های کبدی در دوز بالا
Go'mez-Zorita S و همکاران (۱۵)	۲۰۱۱	۱۵ mg/kg ۴۵ mg/kg	موش صحرایی نژاد fa/fa Zucker	۶ هفته	کاهش وزن کبد و کاهش TAG کبدی
<b>اثر بر بهبود پروفایل لیپیدی</b>					
I.J. Cho (۲۵) و همکاران	۲۰۰۸	٪ ۰/۰۲۵	همستر نژاد Syrian Golden	۸ هفته	کاهش TG و کلسترول تام
M. Aoun (۲۶) و همکاران	۲۰۱۰	عصاره پلی فنولی انگور قرمز حاوی ۰/۱۵ رزوراترول	موش صحرایی	۶ هفته	کاهش TG کبدی- بدون اثر بر TG و کلسترول تام پلاسما و نسبت ۵۶/ ۵۳
<b>مطالعات سلولی</b>					
Shang J (۲۲) و همکاران	۲۰۰۸	-	سلول های Hep G2 انسانی	۲۴ ساعت	کاهش آنزیم های دخیل در لیپوژنز مثل اسید چرب سنتاز
J.A. Rubiolo (۲۷) و همکاران	۲۰۰۸	-	سلولهای Patocyte صحرایی	۲۴ ساعت	حفاظت از کبد در برابر استرس اکسیداتیو (با افزایش آنزیم های آنتی اکسیدان مثل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتینون پراکسیداز)

افزایش آن‌ها قابل پیش بینی است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲، Bhatt و همکاران نشان دادند که رزوراترول هم به طور مستقیم و هم غیر مستقیم سبب فعال کردن آنزیم‌های آنتی اکسیدانی می‌شود و به این ترتیب در افرادی که روزانه و به مدت سه ماه ۲۵۰ میلی گرم رزوراترول گرفته بودند، کاهش در پروتئین گلیکوزیله، کلسترول، فشار خون و پروتئین توتال دیده شد اما تغییر معنی داری در HDL و LDL مشاهده نشد (۲۷). در مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثر رزوراترول در حمایت از هپاتوسیت‌های اولیه در محیط کشت در برابر استرس اکسیداتیو در سال ۲۰۰۸ توسط Rubiolo و همکاران (۲۸) به چاپ رسید نشان داده شد که افزودن رزوراترول به محیط کشت باعث حفاظت سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو (با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان مانند کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز) می‌شود.

### رزوراترول و مقاومت به انسولین

NAFLD با کاهش حساسیت انسولینی کبد در ارتباط است. همچنین در ۷۰ درصد از افراد چاق و دارای اضافه وزنی که مبتلا به دیابت نوع دو هستند و در آن‌ها عدم تحمل گلوکز وجود دارد، NAFLD مشاهده می‌شود. مطالعات زیادی اثرات رزوراترول را از طریق مکانیسم‌های مختلف بر مقاومت انسولینی نشان می‌دهند. در یک مطالعه توسط Wicklow بهبود مقاومت انسولینی با کاهش محتوی تری‌گلیسیریدی کبد در ارتباط می‌باشد (۲۹). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط Shang و همکاران به چاپ رسید مکانیسم اثر رزوراترول بر بهبود کبد چرب غیرالکی بررسی شد. سلول‌های HepG2 کبد انسان با انسولین (۱۰۰ نانومول بر لیتر) و گلوکز (۲۵ نانومول بر لیتر) در حضور و عدم حضور رزوراترول (۵۰ میکرومول بر لیتر) به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. انکوباسیون سلول‌ها با گلوکز و انسولین باعث تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود (شبهه به حالتی که در کبد چرب غیر الکی اتفاق می‌افتد) و اضافه کردن رزوراترول به محیط کشت از تجمع TG در سلول‌های HepG2 از طریق فعالسازی AMPK<sup>۱</sup> و تنظیم کاهشی بیان ژن Fatty Acid سنتز جلوگیری کرد (۳۰).

### بحث و نتیجه‌گیری

بیماری کبد چرب غیر الکی یک بیماری مزمن کبدی با طیفی وسیع از استئاتوز ساده و استئاتوهپاتیت غیر الکی (Non-alcoholic Steatohepatitis; NASH) تا سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما است (۳۱). در اکثر موارد بیماری کبد

چرب در مدل‌های حیوانی (۲۳) نشان داده‌اند. رزوراترول اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود را با القای آنزیم‌های آنتی اکسیدان، تعدیل متابولیسم چربی و کاهش پراکسیداسیون چربی اعمال می‌کند (۱۴). برخی تحقیقات نشان داده که رزوراترول از طریق ایجاد اثرات ضد التهابی موجب تضعیف تشکیل آسیب‌های آترواسکلروتیکی می‌شود زیرا رزوراترول موجب مهار فعال سازی NFkB و در نتیجه کاهش بیان سایتوکائین‌های التهابی می‌گردد. در یک مطالعه گزارش شد که دوز مصرفی بالای رزوراترول موجب کاهش LDL-C و کاهش شاخص تصلب‌زایی C-LDL-C/HDL در موش‌های مورد مطالعه گردید (۲۴). با این وجود نتایج درباره‌ی اثرات رزوراترول بر لیپیدها و الگوی لیپیدی متناقض است و برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که تیمار با رزوراترول اثری بر الگوی لیپیدی ندارد (۲۵).

### اثر رزوراترول بر حمایت از سلول‌های کبد در برابر استرس اکسیداتیو و لیپوژنز در محیط‌های کشت سلولی

اکسیداسیون اسیدهای چرب یک از منابع ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن در کبد چرب می‌باشد. رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌توانند منجر به اختلال در پایداری پروتئین، تخریب غشای پلاسمایی به دلیل پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش سیتوکائین‌های پیش التهابی شود. مطالعات نشان داده‌اند انسولین باعث کاهش آزادسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود. همچنین علاوه بر افزایش آنزیم‌های SOD, GSH و کاتالاز باعث کاهش آنزیم نیتریک اکسید سنتز می‌شود (۱۸). رزوراترول به عنوان یک پلی‌فنل و آنتی اکسیدان قوی، مستقیماً توانایی حذف و مقابله با رادیکال‌های آزاد و در نتیجه کاهش HbA<sub>1c</sub> را دارد، همچنین غیر مستقیم و با فعال کردن آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از جمله پاراکسوناز، نقش خود را در محافظت از سلول‌های پانکراس و افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی و HDL, APOA, HDL و کاهش HbA<sub>1c</sub> نشان می‌دهد (۲۶). از اعمال مهم پاراکسوناز فعالیت آتروژنیک و کاهش اکسیداسیون لیپیدهای پلاسما، LDL و HDL است. پاراکسوناز عمدتاً به HDL (LDL) و VLDL متصل است و ارتباط با HDL برای پایداری و حفظ فعالیت سرمی طبیعی آن لازم است. از طرفی وجود APOA<sub>۱</sub> برای عمل آنتی اکسیدانی HDL و پاراکسوناز ضروری است (۲۶)، پس با توجه به ویژگی‌های متعدد رزوراترول و ارتباط فیزیولوژیک ضروری HDL APOCA<sub>۱</sub>، پاراکسوناز با یکدیگر تاثیر معنی دار مصرف رزوراترول بر

1. AMP-activated protein kinase

است (۳۷).

امروزه کاربرد آنتی اکسیدان‌های طبیعی مشتق از منابع گیاهی و میوه‌ها توجه زیادی را به خود جلب کرده است و از این ترکیبات که به عنوان فرآورده‌های ثانویه توسط گیاهان ساخته می‌شود در پیشگیری از ابتلا و کنترل بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود که از جمله این مواد می‌توان به ترکیبات فنلی اشاره کرد (۳۸). رزوراترول نوعی فیتوالکسین است که توسط برخی اسپرماتوفیت‌ها در پاسخ به آسیب تولید می‌شود و در کاهش استرس اکسیداتیو و تجمع پلاکت و اکسیداسیون LDL نقش دارد (۳۸). رزوراترول یک پلی فنل قوی و ماده بیولوژیک فعال در برخی دانه‌ها، سبزیجات و میوه‌ها به خصوص توت و انگور قرمز است که سبب افزایش طول عمر سلول‌ها و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود و پاسخ بدن به دیابت را بهبود می‌بخشد. محققین تأثیر این پلی فنل را به اثر آنتی اکسیدانی آن مرتبط می‌دانند (۳۸). برای این ترکیب خصوصیات دیگری مانند مقابله با سرطان، نورو پروتکتیو (محافظت کننده سیستم عصبی)، کاهش قند خون و کاهش هموگلوبین گلیکوزیله ذکر شده است. رزوراترول و انسولین در پیشگیری از عوارض قلبی اثر سینرژیکی دارند اما در حملات حاد قلبی، انسولین اثر رزوراترول را خنثی می‌کند (۳۹). از این رو با توجه به مطالب فوق الذکر و مقالات مورد در این پژوهش می‌توان اینطور استنباط نمود که رزوراترول یک ماده ایمن و موثر در حفاظت از کبد می‌باشد. هر دو مطالعات *in vivo* و *in vitro* کارایی رزوراترول را در پیشگیری و درمان کبد چرب غیر الکلی تایید کرده‌اند. هرچند مکانیسم دقیق اثر آن مشخص نمی‌باشد، اما نتایج حاصل از مقالات مورد بررسی موید این مطلب است که ترکیب رزوراترول از طریق کاهش محتوی چربی کبد، کاهش سطح آنزیم‌های ALT و AST، کاهش سایتوکائین‌های پیش‌التهابی و بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند اثر مثبتی بر بهبود علائم کبد چرب غیرالکلی داشته باشد. همچنین می‌تواند با افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند SOD اثرات مثبتی بر استرس اکسیداتیو داشته باشد. لذا مکمل یاری با آن می‌تواند در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی توصیه شود. با این وجود مطالعات بیشتری برای تعیین دوز مصرفی آن نیاز می‌باشد.

### قدردانی

این مقاله با مساعدت مدیریت آموزش و پژوهش اداره بهداشت، امداد و درمان نزاچا جناب آقای دکتر همایون ملکی انجام شده، لذا از ایشان کمال قدردانی و تشکر می‌شود.

چرب غیرالکلی، یک بیماری خوش خیم و غیر پیش‌رونده به صورت استئاتوز ساده است. البته NASH فرم تهاجمی‌تر کبد چرب غیر الکلی است که توسط استئاتوز مشخص، آسیب کبدی و التهاب لوبولار با یا بدون الگوی فیروز مشخص می‌شود (۳۲). میزان فراوانی کبد چرب غیرالکلی بسته به روش مورد استفاده جهت تشخیص در مناطق مختلف جهان متفاوت گزارش شده است (۳۲).

کبد چرب غیر الکلی شایع‌ترین اختلال کبدی در جهان است به طوری که شیوع آن در جمعیت عمومی کشورهای مختلف میان ۳-۲۵ درصد گزارش شده است (۴) و به تازگی به عنوان یک علت مهم سیروز و نارسایی کبدی مورد توجه قرار گرفته است (۳۳). مطالعات اخیر که در کشورهای شرقی انجام گرفته است شیوع آن را به علت تغییر شیوه زندگی (رژیم غذایی پرچرب، فعالیت بدنی کم، چاقی مرکزی و دیابت ملیتوس نوع دو) در حال افزایش بیان کرده‌اند، به طوری که تنها شیوع یک شکل از طیف این بیماری یعنی استئاتوز کبدی در حدود ۱۶-۳۰٪ جمعیت عمومی برآورد شده است که این میزان قابل مقایسه با کشورهای غربی است (۵). کبد چرب غیر الکلی می‌تواند یکی از نشانه‌های سندرم متابولیک باشد که شامل پرفشاری خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیس لیپیدمی یا اختلال در سوخت و ساز چربی است (۶). پژوهش‌های زیادی نشان داده است که کبد چرب غیر الکلی احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت و مرگ و میر ناشی از آن‌ها را افزایش می‌دهد (۳۴). شیوع کبد چرب غیر الکلی در ایرانیان از ۲/۹٪ تا ۱/۷٪ در جمعیت عمومی، متفاوت (۳۵) و به میزان ۵۵/۸٪ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد (۳۵). بیماری کبد چرب ارتباط نزدیکی با سندرم متابولیک دارد. بنابراین بسیاری از اجزا سندرم متابولیک همچون چاقی، هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی به عنوان ریسک فاکتور برای این بیماری نیز محسوب می‌شوند (۳۶). پس کاهش وزن در بیماران مبتلا به اضافه وزن و در صورت وجود هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی، کنترل آن‌ها موثر می‌باشد. اما همه بیماران موفق به کاهش وزن نمی‌شوند و یا اینکه حتی با وجود کاهش وزن و کنترل هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی، آنزالی‌های تست عملکرد کبد همچنان در آن‌ها وجود دارد. از طرفی هیچ درمان دارویی خاصی برای این افراد اثبات نشده است. با توجه به این که بیماری کبد چرب غیر الکلی شیوع رو به رشدی در سراسر دنیا دارد و روش‌های درمانی متنوع و قطعی برای آن موجود نمی‌باشد لذا تحقیقات بیشتر جهت کشف جایگزین‌های درمان و حتی روش‌هایی جهت پیشگیری از آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد. استفاده از ترکیبات پلی فنولیک مانند رزوراترول از این جمله

in type 1 diabetic rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(3):H696-H703.

10.Su H-C, Hung L-M, Chen J-K. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;290(6):E1339-E46.

11.Shang J, Chen L-L, Xiao F-X. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology*. 2008;16(8):616-9.

12.Prasad K. Resveratrol, wine, and atherosclerosis. *International Journal of Angiology*. 2012;21(01):007-18.

13.Fischer-Posovszky P, Kukulius V, Tews D, Unterkircher T, Debatin K-M, Fulda S, et al. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(1):5-15.

14.Shang J, Chen L-l, Xiao F-x, Sun H, Ding H-c, Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008;29(6):698-706.

15.Jiyun Ahn IC, Suna Kim, Daeyoung Kwon, Taeyoul Ha Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet. *Journal of Hepatology*. 2008;49(6):1019-28.

16.S. Go´mez-Zorita AFn-Q, M. T. Macarulla, L. Aguirre, E. Hijona, L. Bujanda,, F. Milagro JAMn, M. P. Portillo. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid

availability and reducing oxidative stress. *British Journal of Nutrition*. 2011:1-9.

17.Rivera L, Morón R, Zarzuelo A, Galisteo M. Long-term resveratrol administration reduces

## منابع

- 1.Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, McGee KC, Billyard T, Youssef-Elabd EM, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of inflammation*. 2010;7(1):1-10.
- 2.Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(5):700-13.
- 3.Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer C, et al. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2010;3(3):202.
- 4.Chen Z-w, Chen L-y, Dai H-l, Chen J-h, Fang L-z. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2008;9(8):616-22.
- 5.Festi D, Colecchia A, Sacco Ta, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews*. 2004;5(1):27-42.
- 6.Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic liver disease (NAFLD). *Annals of hepatology*. 2009;8(S1):4-8.
- 7.McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;34(3):255-62.
- 8.Vitaglione P, Morisco F, Caporaso N, Fogliano V. Dietary antioxidant compounds and liver health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005;44(7-8):575-86.
- 9.Arrick DM, Sun H, Patel KP, Mayhan WG. Chronic resveratrol treatment restores vascular responsiveness of cerebral arterioles

25. Ramprasath V, Jones P. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010;64(7):660-8.
26. Erdmann J, Lippl F, Wagenpfeil S, Schusdzarra V. Differential association of basal and postprandial plasma ghrelin with leptin, insulin, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(5):1371-8.
27. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition research*. 2012;32(7):537-41.
28. Rubiolo JA MG, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol*. 2008;591:66-72.
29. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009;54(6):468-76.
30. Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierrez J, et al. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie*. 2012;94(2):374-83.
31. Razavizade M, Jamali R, Arj A, Talari H. Serum parameters predict the severity of ultrasonographic findings in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international*. 2012;11(5):513-20.
32. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1265-9.
33. Savadkouhi F, HOSSEINI TS, Shahabi NS. The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver diseases background and its correlation with blood cholesterol and triglycer-  
metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(6):1053-63.
18. Bujanda L, Hijona E, Larzabal M, Beraza M, Aldazabal P, García-Urkia N, et al. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC gastroenterology*. 2008;8(1):1-8.
19. Burgess TA, Robich MP, Chu LM, Bianchi C, Sellke FW. Improving glucose metabolism with resveratrol in a swine model of metabolic syndrome through alteration of signaling pathways in the liver and skeletal muscle. *Archives of surgery*. 2011;146(5):556-64.
20. Gómez-Zorita S, Fernández-Quintela A, Macarulla M, Aguirre L, Hijona E, Bujanda L, et al. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(2):202-10.
21. Hong S-W, Jung KH, Zheng H-M, Lee H-S, Suh J-K, Park I-S, et al. The protective effect of resveratrol on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *Archives of pharmacal research*. 2010;33(4):601-9.
22. Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage:: Activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *European journal of pharmacology*. 2008;591(1-3):66-72.
23. Poulsen MM, Larsen JØ, Hamilton-Dutoit S, Clasen BF, Jessen N, Paulsen SK, et al. Resveratrol up-regulates hepatic uncoupling protein 2 and prevents development of nonalcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet. *Nutrition research*. 2012;32(9):701-8.
24. Cho IJ, Ahn JY, Kim S, Choi MS, Ha TY. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;367(1):190-4.

- raza,, Pablo Aldazabal NG-U, Cristina Sarasqueta, Angel Cosme,, Belen Irastorza AG, Juan I Arenas Jr. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC Gastroenterology*. 2008;8:40.
42. Eveliina Tauriainen ML, EssiMartonen, Piet Finckenberg, Miia Kovalainen, AnneHuotari, Karl-HeinzHerzig, Anne Lecklin, EeroMervaa-la. Distinct Effects of Calorie Restriction and Resveratrol on Diet-Induced Obesity and Fatty Liver Formation. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2011.
43. Il Jin Cho JYA, Suna Kim , Myung Sook Choi , Tae Youl Ha. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;367:190-4.
44. Manar Aoun FM, Gilles Fouret, Francois Casas, Melanie Jullien,, Chantal Wrutniak-Caballo JR, Jean-Paul Cristol, Charles Coudray,, Feillet-Coudray M-ACaC. A polyphenol extract modifies quantity but not quality of liver fatty acid content in high-fat-high-sucrose diet-fed rats: possible implication of the sirtuin pathway. *British Journal of Nutrition*. 2010;104:1760-70.
- ide. 2003.
34. Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, Malaguarnera M, Volti GL, Galvano F. Effect of L-carnitine on the size of low-density lipoprotein particles in type 2 diabetes mellitus patients treated with simvastatin. *Metabolism*. 2009;58(11):1618-23.
35. Merat S, Yarahmadi S, Tahaghoghi S, Alizadeh Z, Sedighi N, Mansournia N, et al. Prevalence of fatty liver disease among type 2 diabetes mellitus patients and its relation to insulin resistance. *Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD)*. 2009;1(2):74-9.
36. Merat S AM, Kazemi R, Sotoudeh M, Sedighi N, Sohrabi M, Malekzadeh R. liver histology changes in non alcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2246-50.
37. Bishayee A, Darvesh AS, Politis T, McGory R. Resveratrol and liver disease: from bench to bedside and community. *Liver Int*. 2010;30(8):1103-14.
38. Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu Ş, Ulusoy E, Baltacı C, Candan F. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food Chemistry*. 2007;100(2):526-34.
39. Huang J-P, Huang S-S, Deng J-Y, Chang C-C, Day Y-J, Hung L-M. 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 Radical Biology and Medicine*. 2010;49(11):1710-21.
40. Jing SHANG L-IC, Fang-xi XIAO, Hui SUN, Hong-cheng DING, Hu XIAO. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPactivated protein kinase1. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(6):698-706.
41. Luis Bujanda EH, Mikel Larzabal, Marta Be-