

RESVERATROL – ZNANSTVENI DOKAZI O UTJECAJU NA ZDRAVLJE

Sara Bezak^{1*}

¹ studentica Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska.

*Autor za korespondenciju: Sara Bezak, bezak.sara@gmail.com

SAŽETAK

Resveratrol je stilbenoid koji pripada skupini polifenola. Iako se tradicionalno koristi u istočnjačkoj medicini, u zapadnom dijelu svijeta njegove su zdravstvene prednosti po prvi puta opisane u sklopu francuskog paradoksa te je od tada predmet intenzivnog istraživanja zbog brojnih potencijalnih dobiti za ljudsko zdravlje. Resveratrol, prema dostupnim istraživanjima, ima potencijalno pozitivan učinak na očuvanje kardiovaskularnog zdravlja, antikancerogeni i antioksidativni učinak, protuupalno, antivirusno, antimikrobno i antifungalno djelovanje te neuroprotektivni učinak. Iako su rezultati kliničkih studija provedenih na ljudima u pogledu protektivnih učinaka te nespojava resveratrola kontradiktorni, postoji puno prostora za daljnja istraživanja, primarno u smislu određivanja doze koja bi za ljude imala pozitivan biološki učinak. Resveratrol bi mogao imati ulogu u prevenciji i liječenju širokog spektra kroničnih bolesti, s već postojećim jakim dokazima o njegovom antioksidativnom učinku te smanjenju stvaranja masnih nakupina u krvnim žilama. Stoga su nužna opsežnija, uniformirana klinička istraživanja kako bi se identificirale potencijalne dobiti ali i neželjena djelovanja ovog obećavajućeg nutraceutika.

Ključne riječi: resveratrol, nutraceutik, antioksidans, francuski paradoks, kardiovaskularno zdravlje

SUMMARY

Resveratrol is a stilbenoid that belongs to the group of polyphenols. Although it is traditionally used in Eastern medicine, in the Western part of the world its health benefits were first described as part of the "French Paradox" and it has been the subject of intensive research due to its numerous potential benefits to human health. Resveratrol, according to available research,

has a potentially positive effect on preserving cardiovascular health, anti-cancer and antioxidant effects, anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial and antifungal effects and neuroprotective effects. Although the results of clinical studies conducted on humans regarding the protective effects and side effects of resveratrol are contradictory, there is a lot of room for further research, primarily in terms of determining the dose that would have a positive biological effect for humans. Resveratrol could play a role in the prevention and treatment of a wide range of chronic diseases, with strong evidence already existing for its antioxidant effect and reduction of fatty deposits in blood vessels. Therefore, a more extensive, standardized clinical research is necessary to identify the potential benefits and side effects of this promising nutraceutical.

Key words: resveratrol, nutraceutical, antioxidant, French paradox, cardiovascular health

UVOD

Resveratrol (3,5,4'-trihidroksistilben) je stilbenoid odnosno derivat stilbena koji pripada skupini polifenola (1–3). Prvi je put izoliran iz korijena biljke *Veratrum grandiflorum* (1940.) dok je 1963. otkriven u korijenu japanskog dvornika (*Polygonum cuspidatum*). Japanski dvornik tradicionalno se koristi u istočnjačkoj medicini kao pomoć kod upale krvnih žila, bolesti srca, dermatitisa i atletskog stopala. Nadalje, resveratrol je otkriven u oko 70 biljnih vrsta među kojima su najpoznatije crno grožđe (kožica grožđa), bobičasto voće (borovnice, brusnice) te u kikirikiju, pistacijama itd (1). Resveratrol je fitoaleksin koji biljke proizvode kao odgovor na ozljeđuju ili stres, napad gljivica, ozon ili UV zračenje uz posredovanje enzima stilben sintaze. U grožđu je sadržaj resveratrola maksimalan neposredno prije nego što grožđe dostigne zrelost – udio resveratrola u kožici i sjemenkama grožđa kreće se od

50-100 µg/g, što odgovara 5-10% njihove biomase (4).

Za resveratrol postoje jaki dokazi da smanjuje stvaranje masnih nakupina u krvnim žilama, a zbog svog antioksidacijskog učinka i općenito dobiti za zdravlje u novije vrijeme naziva se i eliksirom mladosti. Intenzivna istraživanja resveratrola i njegovog utjecaja na zdravlje započela su nakon istraživanja utjecaja mediteranske prehrane na zdravlje. Naime, zamijećeno je da stanovnici Francuske, bez obzira na to što konzumiraju veliku količinu hrane koja je bogata zasićenim masnim kiselinama, imaju manju incidenciju kardiovaskularnih bolesti i pretilosti te ostalih bolesti koje su vezane uz njih. Navedeni fenomen je dobio ime francuski paradoks, a upravo se resveratrol smatra glavnim čimbenikom za očuvanje kardiovaskularnog zdravlja u sklopu mediteranske prehrane. Iako pretjerana konzumacija etanola u alkoholnim pićima uzrokuje oštećenje više organa, umjerena konzumacija, osobito crnog vina, štiti od smrtnosti od svih uzroka (5). Za mediteransku prehranu karakteristična je umjerena konzumacija crnog vina uz obrok, za koje je poznato da sadrži resveratrol, upravo podrijetlom iz kožice grožđa (6).

Iako je danas povećana potražnja za čudotvornim dodatkom prehrani koji čuva mladost i zdravlje te je resveratrol jedan od najčešće potraživanih dodataka prehrani (sam za sebe, ili u kombinaciji s nekim drugim dodatkom) ipak treba biti oprezan jer još uvijek nisu poznate sve koristi resveratrola kao ni sve opasnosti koje se kriju iza prekomjerne konzumacije ovog antioksidansa, a pogotovo kao samostalnog dodatka prehrani.

Bez obzira na to, resveratrol možemo s pravom smatrati dobrim saveznikom u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja, uz ostale brojne pozitivne učinke na zdravlje kao što su na primjer prevencija i liječenje pretilosti i dijabetesa.

ZNANSTVENI DOKAZI O UTJECAJU RESVERATROLA NA ZDRAVLJE

Mnoge studije pokazale su pozitivan utjecaj resveratrola na ljudsko zdravlje te se on i dalje intenzivno istražuje. Dokazani su blagotvorni utjecaji resveratrola na zdravlje te on ima vrlo širok spektar bioloških svojstava, kao što su na primjer antioksidativni, antikancerogeni, neuroprotektivni, protuupalni i kardioprotektivni učinci, usporevanje procesa starenja, produžavanje životnog vijeka te snižavanje glukoze u krvi (1). Prema dostupnim podacima iz in vivo i in vitro provedenih studija, resveratrol ima obećavajuću ulogu u prevenciji i liječenju širokog spektra kroničnih bolesti uključujući kardiovaskularne, upalne, metaboličke, neurološke i kožne bolesti te razne zarazne bolesti (2).

Antioksidativni učinci i uklanjanje slobodnih radikala

Uz mnogobrojne biološke učinke, najviše istraživani i najbolje opisan učinak resveratrola njegova je sposobnost da djeluje kao snažan antioksidans, sa sposobnošću uklanjanja slobodnih radikala i keliranja metalnih iona. Osim kao dodatak prehrani u svrhu zaštite organizma od oksidativnog stresa i slobodnih radikala te drugih štetnih tvari, resveratrol se također može koristiti za minimiziranje ili sprječavanje oksidacije lipida u farmaceutskim proizvodima, odgađanje stvaranja toksičnih oksidacijskih produkata i održavanje nutritivne kvalitete i produljenje roka trajanja farmaceutskih proizvoda (1).

Iako je resveratrol snažan antioksidans, bioraspoloživost mu je relativno niska, stoga je njegov povoljan učinak otežan (1,7). Poteškoće kliničke primjene su velike, kao na primjer njegova slaba topljivost u vodi, bioraspoloživost i doziranje (2). Da bi se doskočilo ovom problemu, postupkom esterifikacije generirani su derivati resveratrola, tzv. acil kloridi, čime se nastojala poboljšati njegova lipofilnost i njegova primjena u biološkom okruženju i hrani koja se temelji na lipidima. Sintetizirano je oko 12 esterificiranih acil klorida koji su bili u stanju učinkovito inhibirati oksidaciju lipoproteina niske gustoće (LDL) izazvanu ionima bakra i inhibirati cijepanje DNA izazvano hidrosilnim radikalima. Ovi rezultati jasno su pokazali da derivati resveratrola mogu poslužiti kao potencijalni antioksidansi u hrani i biološkim sustavima (1). Osim

generiranja derivata i analoga resveratrola, problem kliničke primjene se nastoji riješiti razvojem adjuvansa, nanočestica, liposoma, micela i fosfolipidnih kompleksa, kako bi se poboljšala njegova bioraspoloživost (2).

Antikancerogeni učinci

Brojne studije (in vivo i in vitro) su pokazale da resveratrol posjeduje antikancerogeno djelovanje i potencijalno se može koristiti u liječenju i prevenciji nekoliko vrsta raka, na način da može inhibirati sve faze karcinogeneze (8–10). Mnoge studije također su pružile dokaze da resveratrol djeluje kao kemopreventivno sredstvo te pokazuje kemoterapeutska svojstva povezana s njegovim protuupalnim, antioksidativnim, pro-apoptoznim i antiproliferativnim djelovanjem (11). Resveratrol je pokazao apoptotičke i antiproliferativne učinke na ljudski karcinom vrata maternice te antikancerogeni učinak kod raka gušterače i raka debelog crijeva. Također, in vitro istraživanje pokazalo je da resveratrol poboljšava učinak kemoterapije kroz inaktivaciju transkripcijskog faktora koji stvaraju stanice raka i koji kontrolira ekspresiju nekih gena (1). Kada je transkripcijski faktor prisutan, stanice raka postaju kemorezistentne te im to omogućava rast i razmnožavanje. Blokiranjem transkripcijskog faktora, resveratrol omogućava djelovanje kemoterapeutika na ciljane mjesta i time doprinosi liječenju raka.

Resveratrol je fitoestrogen te kao takav dobiva veliku pažnju i u potencijalnom liječenju raka dojke, kao dio kombinirane terapije, dok kod upotrebe cisplatinе kao kemoterapeutika smanjuje rizik od nefrotoksičnosti (1).

Zaključno, resveratrol bi se, na temelju kliničkih i eksperimentalnih istraživanja mogao koristiti u liječenju i prevenciji raka kao neoadjuvantno kemoterapijsko sredstvo (preoperativno, u svrhu smanjenja tumora), pomoćna kemoterapijska supstanca, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim agensima u svrhu pojačavanja njihovog učinka, kao preventivno sredstvo u visokorizičnih osoba te kao radioprotektivno sredstvo prilikom liječenja radioterapijom radi antioksidativnog djelovanja i uklanjanja slobodnih radikala (1).

Kardioprotektivni učinci

Resveratrol ima ulogu u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja jer ublažava neželjene promjene na arterijama koje su posljedica

konzumacije velikih količina masnoća (Francuski paradoks) sprječavanjem oksidacije LDL kolesterola i djelujući pozitivno na vazodilataciju (6,12).

U eksperimentalnoj studiji provedenoj na štakorima sa dijabetesom, zaštitni učinak resveratrola poboljšao je kardiovaskularnu funkciju te smanjio nepovoljno ventrikularno remodeliranje dijabetičkog srca uz značajan oporavak ventrikularne funkcije (13,14). Također, značajno se smanjila razina glukoze u krvi (uz istovremeno povećanje ukupne razine inzulina u plazmi), tjelesna težina, razina triglicerida u plazmi i broj otkucaja srca (13). Značajno je smanjio i čimbenike upale i biljege oksidativnog stresa (1).

Rezultati eksperimenta na štakorima pokazali su da administracija resveratrola može poboljšati kardiovaskularnu funkciju smanjenjem ishemijsko-reperfuzijske ozljede miokarda, vazodilatacije i ateroskleroze (15).

In vivo i in vitro studije su pokazale da resveratrol smanjuje oksidativni stres i razvoj upale, poboljšava aerobni kapacitet mišića i ublažava endotelnu disfunkciju uzrokovanu dijabetesom i pretilošću, potiče autofagiju i može štiti od staničnog starenja, ublažava oksidativni stres u srčanim stanicama i makrofagima, potiskuje proliferaciju stanica glatkih mišića krvnih žila i agregaciju trombocita (štiti od ateroskleroze). Općenito, najizraženiji učinci resveratrola uključivali su smanjenje tjelesne težine u pretilih bolesnika i djelomično smanjenje sistoličkog krvnog tlaka, kao i razine glukoze u krvi natašte i HbA1c u bolesnika s dijabetesom melitusom u nekim kliničkim ispitivanjima (12).

Uzevši u obzir brojne dokazane zaštitne učinke resveratrola na kardiovaskularni sustav, resveratrol bi mogao biti koristan za razvoj terapije usmjerene na liječenje ateroskleroze, metaboličkog sindroma, ishemijske bolesti srca i zatajenja srca (1). Međutim, važno je napomenuti da je 2020. godine objavljena randomizirana studija s pretilim odraslim ljudima, koja je ispitala utjecaj suplementacije resveratrolom na osjetljivost na inzulini. Rezultati dobiveni u ovoj studiji su pokazali da nakon 6 mjeseci suplementacije resveratrolom, osjetljivost na inzulini nije bila pod utjecajem u skupini koja je primala resveratrol u usporedbi s placebo, dok je HbA1c bio niži u muškaraca i žena s prekomjernom tjelesnom težinom u skupini koja je primala suplementaciju res-

veratrolom (16). Ipak, kako navode autori ove studije, važno je uzeti u obzir trajanje same studije – duže kliničke studije na ljudima su ograničene, a to može utjecati na rezultate.

Neuroprotektivni učinci

Resveratrol ima nekoliko neuroprotektivnih uloga u različitim neurodegenerativnim oštećenjima, kao što su Alzheimerova, Huntingtonova i Parkinsonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza i alkoholom inducirani neurodegenerativni poremećaji (17,18). U štakora, resveratrol je pokazao sposobnost poboljšavanja motoričkih sposobnosti i deaktivacije neuropeptidnog odgovora nakon intracerebralnog krvarenja, te ima potencijal kao novo terapijsko sredstvo za liječenje intracerebralnog krvarenja (1). Još jedna studija na štakorima je pokazala poboljšanje kognitivne funkcije te sposobnosti učenja i pamćenja kod štakora s vaskularnom demencijom (3).

Nacr studije objavljen 2016. godine predstavio je istraživanje potencijalnog doprinosa resveratrola na poboljšanje kognitivne funkcije i raspoloženja kod postmenopausalnih žena. Žene u postmenopauzi imaju povećan rizik od kognitivnog pada i demencije, što može biti barem djelomično posljedica gubitka povoljnih učinaka estrogena na cerebrovaskularnu cirkulaciju. Pretpostavka studije je da resveratrol, fitoestrogen, može spriječiti ovaj rizik jačanjem cerebrovaskularne funkcije i poboljšanjem regionalnog protoka krvi kao odgovor na kognitivne zahtjeve te je predstavljen model pristupa za koji se može uspostaviti portfelj dokaza za učinkovitost ne samo resveratrola nego i drugih vazoaktivnih nutrijenata u održavanju optimalne cirkulacijske funkcije za ublažavanje rizika od razvoja demencije. S obzirom na to da su dodaci resveratrola lako dostupni u slobodnoj prodaji, rezultati ove studije bi mogli ponuditi nefarmaceutski pristup u liječenju simptoma povezanih s menopauzom i suzbijanju ubrzanog kognitivnog i fizičkog pada, kao i poremećaja raspoloženja kod žena u postmenopauzi (19).

Protuupalno djelovanje

Višestruki dokazi iz laboratorijskih studija, kako in vivo tako i in vitro, pokazali su da se protuupalna svojstva resveratrola mogu objasniti inhibiranjem proizvodnje protuupalnih čimbenika, odnosno smanjenjem njihovog izlučivanja i ekspresije (20,21). Do-

kumentirano je da resveratrol može suzbiti neuro-upalu, zaštititi neurone od upalnih oštećenja i ublažiti upalu dišnih putova uzrokovanu astmom i remodeliranjem dišnih putova. Također, nedavna studija pokazala je da resveratrol može ublažiti urođeni imunitet i upalni odgovor uzrokovan toplinskim stresom. Toplinski stres može potaknuti proizvodnju reaktivnih kisikovih radikala, uzrokovati poremećaje antioksidativnog sustava i uzrokovati oštećenje imunoloških organa in vivo. Oksidativni stres uzrokovan nakupljanjem reaktivnih kisikovih radikala igra ulogu u poticanju upale u širokom spektru bolesti, kao što su kronična upala ili razvoj karcinoma. Otkriveno je da resveratrol može potaknuti protuupalna svojstva suzbijanjem proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala i dušikovog oksida (20). Studije sugeriraju da resveratrol može spriječiti upalu i oksidativni stres, smanjiti rizik od karcinogeneze te ima potencijal da se razvija kao protuupalni agens za poboljšanje kvalitete života pacijenata (1).

Resveratrol može imati korisnu ulogu u prevenciji i usporavanju napredovanja kroničnih bolesti povezanih s upalom, na način da regulira imunitet interferirajući s regulacijom imunoloških stanica, sintezom proupalnih citokina i ekspresijom gena. Antioksidativno djelovanje resveratrola i njegova sposobnost inhibicije enzima uključenih u proizvodnju eikozanoida doprinose njegovim protuupalnim svojstvima (2). Pokazalo se da ovaj fitoaleksin modulira mnoge stanične i molekularne medijatore upale, međutim, molekularni mehanizmi polifenola nisu u potpunosti razjašnjeni, te predstavljaju izazove za buduća istraživanja na ovom polju (20).

Antimikrobni i antifungalni učinci

Zbog vrlo dobre podnošljivosti, resveratrol se posljednjih godina koristi kao nutraceutik. Osim protuupalnih svojstava, resveratrol je pokazao antimikrobno djelovanje protiv vrlo širokog spektra bakterija, virusa i gljivica, stoga se istražuju njegova antimikrobna svojstva i kao pojedinačnog lijeka i u kombinaciji s konvencionalnim antibioticima. U kombinaciji s konvencionalnim antibioticima, resveratrol pojačava djelovanje aminoglikozida protiv *Staphylococcus aureus*, dok antagonizira smrtonosnu aktivnost fluorokinolona protiv *S. aureus* i *Escherichia coli* (22). Radi antimikrobnog učinka, osim za humanu aplikaciju, resveratrol se razvija i kao supstanca koja pomaže

u produljenju roka hrane te osiguravanju njezine sigurnosti (1).

Resveratrol je pokazao bolju antifungalnu nego antibakterijsku aktivnost. Učinkovit je protiv: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* i *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* i *Trichosporon beigelii*, iako druge studije nisu otkrile antifungalno djelovanje protiv *C. albicans*. Također je učinkovit i protiv biljnog patogena *B. cinerea*, uzročnika sive plijesni (22). Osim antibakterijskog i antifungalnog učinka, resveratrol je pokazao antivirusno djelovanje protiv virusa *pseudorabiesa* (PRV) kod svinja, inhibirajući njegovu replikaciju (1,23). Ovo je veoma važno otkriće, iz razloga što je virus *pseudorabiesa* jedan od najvažnijih patogena kod svinja te infekcija njime dovodi do razarajućih posljedica bolesti na ekonomiju diljem svijeta, a trenutno nema dostupnih antivirusnih lijekova za PRV infekciju (23).

Resveratrol je pokazao visok antivirusni potencijal kod virusnih infekcija i kod ljudi i kod životinja te navedeno predstavlja temelj za daljnja istraživanja. Njegovi glavni antivirusni mehanizmi su izazvani inhibicijom sinteze virusnih proteina, inhibicijom različitih transkripcijskih i signalnih putova te inhibicijom ekspresije gena povezanih s virusom. Iako je klinička primjena ograničena iz razloga koji su prije u tekstu navedeni, više studija treba se usredotočiti na njegovu izravnu upotrebu u ublažavanju virusnih infekcija kod ljudi i životinja (24).

NEGATIVNI UTJECAJU RESVERATROLA I NUSPOJAVE

Od 1990-ih godina, resveratrol je predmet intenzivnog istraživanja. Prvi put su njegove zdravstvene prednosti istaknute u sklopu francuskog paradoksa, a od tada mu se ističu i brojni drugi biološki učinci, kao što je ranije navedeno u tekstu. Međutim, rezultati kliničkih studija provedenih na ljudima u pogledu protektivnih učinaka i posljedica resveratrola su kontradiktorni. To proizlazi iz razlika u uzorku pacijenata, dozama resveratrola koje su u studijama primjenjivane i trajanju same studije, odnosno suplementacije resveratrolom. Određivanje optimalne doze uz minimaliziranje toksičnih učinaka i dalje ostaje predmetom istraživanja. Iako postoji vrlo velik broj znanstvenih izvješća

koja dokazuju pozitivne učinke resveratrola, izvješća o toksičnim učincima je malo, iako su oni prijavljeni nakon konzumacije resveratrola te su nužne studije o potencijalnim posljedicama dugoročne primjene kao i o dugoročnim učincima resveratrola (7). Mnoge su studije pokazale dobru podnošljivost resveratrola u ljudi (22), ali prijavljeni su i toksični učinci. Resveratrol ima sposobnost inhibicije citokroma P450 što može dovesti do povećanja bioraspoloživosti određenih lijekova koji se metaboliziraju u jetri te ulazi u interakcije s određenim lijekovima koje rezultiraju smanjenjem njihova djelovanja (7). Na primjer, visoki unos resveratrola u obliku suplemenata može povećati rizik od modrica i krvarenja kada se uzima s lijekovima protiv zgrušavanja krvi, antiagregacijskim lijekovima, pa čak i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (1). Također, pri dugotrajnoj suplementaciji, resveratrol može biti disruptor štitnjače i goitrogen (25). U pogledu kardioprotekcije, nedavne studije impliciraju da resveratrol pokazuje hormetičko djelovanje, štiteći stanice pri nižoj dozi, dok ih pri relativno višim dozama ubija, odnosno, pri visokim dozama ispoljava štetno djelovanje na srce (26). U organizmu, metaboliti resveratrola mogu ispoljiti citotoksične učinke te inducirati oksidativni stres (7).

Prema nekim istraživanjima, kratkotrajne doze od 1 g/dan nemaju prijavljenih nuspojava, dok su se nuspojave javljale pri dozama $\geq 2,5$ g/dan (27). Proljev, mučnina, anemija, povraćanje, nadutost, nelagoda u trbuhu, kao i zatajenje bubrega zbog nefropatije i akutnog oštećenja tubula su među najčešćim prijavljenim nuspojavama resveratrola, dok se nefrotoksični učinak resveratrola javlja samo u pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma, a kod bolesnika sa nealkoholnom masnom bolešću jetre se može pojaviti disfunkcija jetre (3,27). Također, kod primjene visokih doza, resveratrol može uzrokovati inhibiciju rasta i apoptozu i normalnih stanica uz stanice limfoidne i mijeloidne leukemije (28).

ZAKLJUČAK

Resveratrol je fitoestrogen, odnosno stilbenoid (polifenol) koji se intenzivno istražuje posljednjih nekoliko desetljeća. Tradicionalno se koristi u istočnjačkoj medicini, a zapadnom svijetu je postao najpoznatiji po svom kardioprotektivnom učinku u sklopu francuskog paradoksa. Ovaj nutraceutik, osim kardioprotektivnog, ima brojne druge pozitivne učinke kao što su protuupalni, neuroprotektivni, antikancer-

ogeni i andioksidativni učinci. Iako vrlo perspektivan u razvijanju terapije za brojna stanja i bolesti, prvi korak u široj administraciji resveratrola bi bio povećanje njegove bioraspoloživosti. Nadalje, iako su mnoge in vivo i invitro studije pokazale njegove pozitivne učinke, izvješća o potencijalno negativnim i toksičnim učincima je relativno malo. Također, pojavile su se kontroverze oko resveratrola i njegovog učinka na zdravlje radi istraživača Dipaka K. Dasa, čije su mnoge publikacije, točnije njih 24, doživjele retrakciju, radi falsificiranih rezultata istraživanja. Ove retrakcije ne trebaju obeshrabriti buduća istraživanja resveratrola jer, iako je Dipak K. Das falsificirao brojne studije koje potvrđuju potencijal resveratrola kao suportivne ili primarne terapije brojnih kroničnih, nezaraznih i zaraznih bolesti. Stoga je nužno provesti opsežnija, uniformirana klinička istraživanja, kako bi se njegov potencijalni učinak potvrdio te kako bi se odredila optimalna doza, povećala bioraspoloživost, identificirali mogući negativni učinci i nuspojave te utvrdila moguća toksičnost ovog polifenolnog spoja.

LITERATURA

1. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, i sur. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicine*. 2018;6(3):1–20.
2. Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*. 2019;11(5):1–24.
3. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):13–21.
4. R. Neves A, Lucio M, L.C. Lima J, Reis S. Resveratrol in Medicinal Chemistry: A Critical Review of its Pharmacokinetics, Drug-Delivery, and Membrane Interactions. *Curr Med Chem*. 2012;19(11):1663–81.
5. Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, i sur.. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33(9):1513–23.
6. Krešić G. Trendovi u prehrani. Opatija: Fakultet za menadžment u turizmu i ugostiteljstvu; 2012.
7. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential adverse effects of resveratrol: A literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6).
8. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: From rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev Res*. 2009;2(5):409–18.
9. Zykova TA, Zhu F, Zhai X, Ma W, Ermakova SP, Won K, i sur. Resveratrol Directly Targets COX-2 to Inhibit Carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2009;47(10):797–805.
10. Pezzuto JM. Resveratrol as an inhibitor of carcinogenesis. *Pharm Biol*. 2008;46(7–8):443–573.
11. Varoni EM, Lo Faro AF, Sharifi-Rad J, Iriti M. Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. *Front Nutr*. 2016;3(April).
12. Breuss JM, Atanasov AG, Uhrin P. Resveratrol and its effects on the vascular system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1–18.
13. Yan F, Sun X, Xu C. Protective effects of resveratrol improve cardiovascular function in rats with diabetes. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1728–34.
14. Delucchi F, Berni R, Frati C, Cavalli S, Graiani G, Sala R, et al. Resveratrol treatment reduces cardiac progenitor cell dysfunction and prevents morpho-functional ventricular remodeling in type-1 diabetic rats. *PLoS One*. 2012;7(6).
15. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardio-vasc Res*. 2000;47(3):549–55.

16. De Ligt M, Bergman M, Fuentes RM, Essers H, Moonen-Kornips E, Havekes B, et al. No effect of resveratrol supplementation after 6 months on insulin sensitivity in overweight adults: A randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(4):1029–38.
17. Sun Albert Y, Wang Qun, Simonyi Agnes SGY. Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2010;41:375–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
18. Wahab A, Gao K, Jia C, Zhang F, Tian G, Murtaza G, et al. Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules.* 2017;22(8):1–19.
19. Evans HM, Howe PRC, Wong RHX. Clinical evaluation of effects of chronic resveratrol supplementation on cerebrovascular function, cognition, mood, physical function and general well-being in postmenopausal women—rationale and study design. *Nutrients.* 2016;8(3).
20. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules.* 2021;26(1):1–15.
21. Zhou ZX, Mou SF, Chen XQ, Gong LL, Ge WS. Anti-inflammatory activity of resveratrol prevents inflammation by inhibiting NF- κ B in animal models of acute pharyngitis. *Mol Med Rep.* 2018;17(1):1269–74.
22. Vestergaard M, Ingmer H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019;53(6):716–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015>
23. Zhao X, Tong W, Song X, Jia R, Li L, Zou Y, et al. Antiviral effect of resveratrol in piglets infected with virulent pseudorabies virus. *Viruses.* 2018;10(9).
24. Abba Y, Hassim H, Hamzah H, Noordin MM. Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses. *Adv Virol.* 2015;2015(1).
25. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S, Rossi C, Grassadonia A, Mariotti M, et al. Resveratrol inhibits sodium/iodide symporter gene expression and function in rat thyroid cells. *PLoS One.* 2014;9(9).
26. Juhasz B, Mukherjee S, Das DK. Hormetic response of resveratrol against cardioprotection. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15(4):2–6.
27. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010;70(22):9003–11.
28. Ferry-Dumazet H, Garnier O, Mamani-Matsuda M, Vercauteren J, Belloc F, Billiard C, i sur. Resveratrol inhibits the growth and induces the apoptosis of both normal and leukemic hematopoietic cells. *Carcinogenesis.* 2002;23(8):1327–33.