

Review

The Effect of Resveratrol Supplementation on Improving Non-Alcoholic Fatty Liver: A Review on Randomized Clinical Trials

Keyhan Lotfi¹, Mehran Nouri², Gholamreza Askari^{3*}

1. MSc, Health Sciences in Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Ph.D Student, Nutrition Sciences, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran .

3. Associate Professor, Nutrition Society, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: mehran_nouri71@yahoo.com

(Received 12 December 2019; Accepted 22 March 2020)

Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFLD) is produced by liver pathological accumulation of fat and the prevalence of this disorder in the world is 35-36%. Evidence has shown that auxiliary treatments, including the use of antioxidant compounds, can be effective in improving non-alcoholic fatty liver. Resveratrol is a polyphenolic compound that has antioxidant properties. Other mechanisms of resveratrol have been shown to improve fatty liver.

Study Type: A systematic Review on Randomized Clinical Trials.

This study aimed to investigate the results of research on the relationship between supplementation of resveratrol and non-alcoholic fatty liver. Randomized Clinical Trials on the effect of supplementation of resveratrol on NAFLD from PubMed, Scopus, ISI and Google Scholar databases between 2000 and 2018 with the keywords: Resveratrol, Fatty Liver, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, NAFLD Reviewed.

Between most clinical trials have shown positive effects of resveratrol supplementation on the improvement of non-alcoholic fatty liver symptoms, including oxidative stress, inflammation, liver enzymes, and insulin resistance. There was also a decrease in fat content in the subjects. However, some studies have different results and do not show a significant effect on resveratrol supplementation.

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 the study.

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

ClinExc 2020; 9(11-22)(Persian).

تأثیر مکمل رزوراترول در بهبود کبد چرب غیرالکلی: مروری بر مطالعات کارآزمایی بالینی

کیهان لطفی^۱، مهران نوری^۲، غلامرضا عسگری^{۳*}

چکیده

کبد چرب غیرالکلی با تجمع پاتولوژیکی چربی در کبد ایجاد می‌شود و شیوع این اختلال در دنیا ۳۶-۳۵ درصد می‌باشد. شواهد نشان داده‌اند که درمان‌های کمکی از جمله استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در بهبود کبد چرب غیرالکلی مؤثر باشد. رزوراترول (۳و۴۵ تری هیدروکسی استیلین) یک ترکیب پلی‌فنولیک می‌باشد که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد. همچنین از طریق مکانیسم‌های دیگر مانند بهبود سطح آنزیم‌های کبدی و استرس اکسیداتیو در بهبود کبد چرب مؤثر می‌باشد. از این رو هدف از این مطالعه مروری، بررسی تأثیر مکمل رزوراترول در کنترل کبد چرب غیرالکلی می‌باشد.

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری سیستماتیک بر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده که به بررسی نتایج پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه ارتباط مکمل‌یاری رزوراترول و کبد چرب غیرالکلی پرداخته است. مطالعات انجام‌شده از نوع کارآزمایی بالینی مرتبط با اثر دریافت مکمل رزوراترول بر کبد چرب غیرالکلی از پایگاه‌های ISI، Scopus، PubMed و Google Scholar بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ با کلیدواژه‌های Fatty Liver، Resveratrol، Non-alcoholic Fatty Liver Disease، Nonalcoholic Steatohepatitis، NAFLD مورد بررسی قرار گرفتند.

بین کارآزمایی‌های انجام‌شده، اکثر اثرات مثبتی از مکمل‌یاری رزوراترول بر بهبود علائم کبد چرب غیرالکلی از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب، آنزیم‌های کبدی و مقاومت به انسولین نشان می‌دهند. همچنین کاهش محتوی چربی نیز در افراد مورد مطالعه دیده شد. باین‌وجود تعدادی از مطالعات هم نتایج متفاوتی داشته و اثر معنی‌داری از مکمل رزوراترول را نشان نمی‌دهند. رزوراترول می‌تواند اثرات مثبتی در کنترل کبد چرب غیرالکلی داشته باشد، اما به دلیل ضدونقیض بودن نتایج مطالعات، نیاز به کارآزمایی‌های بیشتری در این زمینه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، کبد چرب، بیماری کبد چرب غیرالکلی، استئاتوهایپاتیت غیرالکلی، کبد چرب غیرالکلی.

۱. کارشناسی ارشد، علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲. دانشجوی دکترا، علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳. دانشیار، تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* نویسنده مسئول: اصفهان، میدان آزادی، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده تغذیه و علوم غذایی
E-mail: mehran_nouri71@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۹/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱/۱۰

مقدمه

کبد چرب غیر الکلی^۱ با تجمع پاتولوژیکی چربی در کبد ایجاد می‌شود (۱). امروزه NAFLD یکی از شایع‌ترین اختلالات کبدی در دنیا و در بین بزرگ‌سالان و حتی کودکان بشمار می‌رود (۲-۳). شیوع این اختلال در دنیا ۳۶-۳۵ درصد می‌باشد (۴). شیوع NAFLD در کشورهای آسیایی کمتر بوده، اما به دلیل افزایش بیماری‌هایی مانند دیابت، سندرم متابولیک و همچنین تغییر شیوه زندگی در حال افزایش است (۵). براساس مطالعات مختلف شیوع کبد چرب در ایران ۳/۱۵ درصد (۵) و ۵/۲۱ درصد (۶) گزارش شده است. شیوع این بیماری در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع دو بالاتر بوده و به ۷۰-۹۰ درصد می‌رسد (۷). سندرم متابولیک شامل پرفشاری خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیس لیپیدمی یا اختلال در سوخت‌وساز چربی است و کبد چرب غیر الکلی می‌تواند یکی از نشانه‌های ابتلا به آن باشد. علائم ذکر شده از سندرم متابولیک می‌تواند باعث افزایش احتمال ابتلا به NAFLD شوند. بنابراین NAFLD یکی از نشانه‌های وجود سندرم متابولیک می‌باشد (۸). در حال حاضر درمان قطعی برای NAFLD وجود ندارد. پیدا کردن درمان‌های مکمل جدید به منظور جایگزینی و یا 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 فیتو کیمیکال‌ها با خواص آنتی‌اکسیدانی می‌تواند یکی از درمان‌های کمکی گفته شده باشد که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است و به‌عنوان یکی از درمان‌های مؤثر در بیماری‌های کبدی تلقی می‌شود. رزوراترول یکی از این مواد با خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۹).

۳ و ۴ تری هیدروکسی استیلین^۲ به دو شکل سیس و ترانس وجود دارد و یک ترکیب پلی فنولیک در انگور قرمز، کاکائو خام و انواع توت‌های تیره مانند تمشک،

زغال‌اخته، بلوبری و توت سیاه می‌باشد. پلی فنل‌ها به زیرگروه فیتو آلكسين تعلق دارند (۱۰). در صورت حمله پاتوژن‌ها و استرس محیطی این ماده در گیاهان تولید می‌شود (۱۱). از منابع رزوراترول می‌توان به بادام‌زمینی، انگور و توت اشاره کرد (۱۲). مطالعات زیادی اشاره به اثر مثبت این ماده بر بیماری‌های متعددی همچون دیابت (۱۳) و بیماری‌های قلبی و عروقی دارند (۱۴). مطالعات تجربی متعدد اثرات سودمند این ماده را در پیشگیری از تجمع چربی و کاهش استرس اکسیداتیو در هیپاتوسیت‌ها (۱۵) و پیشگیری و درمان کبد چرب در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند (۱۶-۱۷).

تاکنون نقش‌های متعددی از رزوراترول در کنترل و بهبود NAFLD مشاهده شده است. از جمله آن‌ها می‌توان به کاهش تجمع چربی در سلول‌های HepG2 از طریق فعال‌سازی AMPK^۳ و همچنین کاهش بیان ژن اسید چرب سنتز اشاره کرد (۱۸). رزوراترول می‌تواند با کاهش سطح فاکتورهای التهابی مانند TNF- α و hs-CRP و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتیون پراکسیداز و کاتالاز در کنترل NAFLD مؤثر باشد (۱۹-۲۰). کاهش سطح آنزیم‌های کبدی همچون ALT، AST و GGT یکی دیگر از مکانیسم‌های شناخته شده از رزوراترول می‌باشد (۲۱). مطالعه‌ای نشان می‌دهد که مکمل رزوراترول با کاهش سطح فاکتورهای التهابی مانند hs-CRP و همچنین کاهش ALT و استئاتوز کبدی می‌تواند اثر مثبتی در بیماران مبتلا به NAFLD داشته باشد (۲۰). همچنین مطالعه دیگر نشان داد که رزوراترول از طریق کاهش آنزیم‌های کبدی ALT و AST و همچنین کاهش سطح TNF- α اثرات بهبوددهنده‌ای در این بیماران دارد (۲۲). از طرفی نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که رزوراترول اثری بر روی استئاتوز کبدی نداشته و همچنین باعث افزایش آنزیم‌های کبدی همچون ALT و AST می‌شود (۲۳).

^۱. Nonalcoholic Fatty Liver Disease

^۲. Resveratrol

^۳. AMP-activated protein kinase

کاهش آنزیم‌های کبدی و بهبود التهاب

ترانس آمینازهای کبدی ALT^۴ و AST^۵ می‌باشند و از شاخص‌های سرمی برای بررسی عملکرد کبد و آسیب هیپاتوسلولار به حساب می‌آیند (۳۰). تعداد زیادی از مطالعات انجام شده اثر رزوراترول را بر سطح آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای التهابی در نظر گرفته‌اند (۲۲، ۳۰). مطالعات اخیر نقش مهم فاکتورهای التهابی را در پاتوژنز NAFLD نشان داده‌اند و همچنین مشاهده شده که در بیماران مبتلا به NAFLD سطح TNF- α بالاتر می‌باشد (۳۱). بنابراین TNF- α به عنوان یک سیتوکاین التهابی می‌تواند در پاتوژنز NAFLD نقش داشته باشد (۳۲). همچنین مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که سطح IL-10 در موش‌های مبتلا به NAFLD کاهش می‌یابد (۳۳). مطالعات انجام داده شده نشان داده‌اند که رزوراترول از طریق افزایش بیان ژن‌های سیتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و همچنین کاهش بیان ژن سیتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث بهبود التهاب می‌شوند (۳۴). همچنین در مطالعه Wang و همکاران اثر رزوراترول در بیان ژن سیتوکاین ضدالتهابی دیگر، IL-4، نشان داده شد (۳۵).

یکی از مکانیسم‌های التهابی در افزایش بیان سیتوکاین‌ها التهابی فعال شدن NF-Kb می‌باشد (۳۷). مطالعات حیوانی زیادی اثر رزوراترول را در کاهش التهاب از طریق تنظیم هیستون دی استیلاز و در نتیجه مهار فعال‌سازی NF-Kb نشان داده‌اند که نهایتاً منجر به کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی نشان می‌دهند (۳۹-۳۸). مطالعات نشان می‌دهند که کاهش بیان SIRT1 منجر به التهاب شده و افزایش بیان آن باعث کاهش سیتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-6 و TNF- α می‌شود (۴۱-۴۰). همچنین نشان داده شده است که رزوراترول به عنوان یک ماده فعال‌کننده SIRT1 و در نتیجه یک ماده ضد TNF- α می‌باشد (۴۲). مطالعه Yueli Tian و همکاران نشان داد که دریافت روزانه ۳۰ میلی‌گرم در روز در

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 تأثیر این مکمل بر روی هر یک پارامترهای التهابی و همچنین استرس اکسیداتیو بررسی شود.

روش کار

با جست‌وجو در پایگاه‌های علمی Google، Pubmed، Science Direct، Scholar و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های Resveratrol، Non-alcoholic Fatty Liver، Fatty Liver، Nonalcoholic Steatohepatitis، Liver Disease، NAFLD مطالعات منتشر شده در بین سال‌های ۲۰۱۸-۲۰۰۰ استخراج شدند. در کل ۱۴۷ مقاله یافت شد که پس از مقایسه آن‌ها ۶۷ مقاله به علت تکراری بودن کنار گذاشته شدند. سپس با بررسی عنوان و چکیده ۸۰ مقاله باقی‌مانده، 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، آینده‌نگر، گذشته‌نگر، مروری خارج شدند. بنابراین معیار ورود به مطالعه مکمل یاری با رزوراترول در نظر گرفته شد. از ۸۰ مقاله باقی‌مانده، ۴۳ مقاله به علت عدم تطابق عنوان یا چکیده با موضوع مورد نظر کنار گذاشته شدند. از مجموع ۳۷ مقاله باقی‌مانده که به‌طور دقیق مورد مطالعه قرار گرفتند، ۱۴ مقاله به علت داشتن معیارهای خروج از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۲۳ مقاله که دارای طراحی مناسب و اطلاعات مورد نظر بودند انتخاب شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از این مطالعات ۷ مطالعه مربوط به کارآزمایی‌های بالینی در انسان و ۱۶ مطالعه هم در حیوانات بودند که مطالعات انسانی وارد مطالعه شدند.

⁴. Alanine aminotransferase

⁵. Aspartate aminotransferase

یک گیرنده هسته‌ای مرتبط با هموستاز گلوکز و لیپید می‌باشد که در کبد افراد چاق و مبتلا به NAFLD بیش‌ازحد بیان می‌شود و باعث افزایش لیپوژنز و در نتیجه پیشرفت استئاتوز کبد می‌شود (۵۱). SIRT1 با سرکوب PPAR- γ باعث کاهش چربی آدیپوسیت‌ها می‌شود لذا رزوراترول می‌تواند با فعال کردن SIRT1 در کاهش توده چربی مؤثر باشد (۵۲). در مطالعه Andrade رزوراترول با سرکوب SREBP-1c و PPAR- γ از طریق افزایش SIRT1 باعث بهبود محتوی چربی کبد شد (۴۴). همچنین مطالعه‌ای توسط Zorita و همکاران نشان داد که رزوراترول باعث افزایش آنزیم مؤثر در اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری^۶ و آنزیم مؤثر در اکسیداسیون اسید چرب در پراکسی و همچنین کاهش تری‌اسیل‌گلیسرول کبد می‌شود (۵۳).

مطالعه‌ای Cho و همکاران نشان داد که رزوراترول باعث کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید کبد می‌شود که به علت سرکوب آنزیم‌های اسید چرب سنتاز و G6PD و یا فعال‌سازی اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد (۱۶). از طرفی در یک مطالعه نشان داده شد که اثر روزوراترول در کاهش محتوی چربی کبد با فعالیت آنزیم اسید چرب سنتاز در ارتباط نبوده و رزوراترول از طریق مهار بیان پروتئین FATP5 که یکی از ترانسپورترهای اسیدهای چرب می‌باشد و همچنین افزایش فعالیت آنزیم CPT1a که مسئول ورود اسیدهای چرب به میتوکندری است، می‌باشد. همچنین در این مطالعه برخلاف برخی مطالعات ذکر شده تغییر معنی‌داری در سطح ترانس آمینازهای کبد دیده نشد (۵۴).

رزوراترول و استرس اکسیداتیو

یکی از دیگر ویژگی‌های رزوراترول که در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است، خصوصیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد. همچنین استرس اکسیداتیو نقش مؤثری در

موش‌های مبتلا به NAFLD باعث مهار NF-Kb و در نتیجه کاهش فاکتورهای التهابی و بهبود التهاب می‌شود (۴۳). همچنین مطالعه Andrade و همکاران نتایج مشابه را در همان دوز رزوراترول نشان داد (۴۴). مطالعه فقیه زاده نیز نشان داد که رزوراترول به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی باعث کاهش فاکتور التهابی hs-CRP می‌شود (۲۰). علاوه بر این موارد مطالعات نشان داده‌اند که سطح آدیپونکتین با درجه استئاتوز کبدی رابطه عکس دارد و همچنین Chen و همکاران مشاهده کردند که مکمل یاری با رزوراترول باعث افزایش سطح آدیپونکتین، کاهش سطح و TNF- α در نتیجه بهبود کلی التهاب می‌شود (۲۲، ۴۵).

کاهش محتوی چربی کبد

نتایج نشان داده است که رزوراترول با افزایش فعالیت آنزیم‌هایی که در اکسیداسیون اسیدهای چرب نقش دارند و همچنین کاهش لیپوژنز با کاهش محتوی تری‌گلیسیرید کبد در ارتباط هستند (۴۷). همچنین رزوراترول از طریق فعال‌سازی AMPK و کاهش بیان آنزیم اسید چرب سنتاز از تجمع تری‌گلیسیرید در سلول‌های HepG2 جلوگیری می‌کند (۱۸). از طرف دیگر مطالعه‌ای که توسط Kantartzis و همکاران بر روی افراد چاق و دارای اضافه‌وزن انجام شد نشان داد که مکمل یاری رزوراترول به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم در روز اثری بر روی محتوی چربی کبد ندارد (۲۹). نتایج مطالعات Heebøll نیز مشابه بوده و اثری را نشان نداد (۲۷). با این وجود مطالعه Li و همکاران نشان داد که رزوراترول به‌عنوان یک ماده فعال‌کننده AMPK اثر بهبوددهنده خود را در NAFLD القا می‌کند (۴۸).

یکی از مکانیسم‌های احتمالی رزوراترول در کاهش تجمع چربی در کبد مهار بیان SREBP-1c از طریق مسیر SIRT1-FOXO1 می‌باشد (۴۹). همچنین رزوراترول می‌تواند از طریق فعال‌سازی SIRT1 باعث مهار بیان SREBP شده و در نتیجه منجر به کاهش چربی کبد و بهبود استئاتوز کبدی بشود (۵۰). PPAR- γ

⁶ CPT-II

⁷ ACO

پاتوزنز NAFLD دارد. TBARS یکی از پرکاربردترین مارکرهای پراکسیداسیون لیپیدها و آسیب اکسیداتیو می‌باشد. سیستم آنتی‌اکسیداسیون گلوتاتیون نقش مؤثری در کاهش رادیکال‌های آزاد دارد و کاهش نسبت GSH:GSSG نشان از افزایش استرس اکسیداتیو دارد. همچنین سوپراکسید دیسموتاز یکی دیگر از آنزیم‌های مؤثر در استرس اکسیداتیو می‌باشد (۵۳). مطالعه‌ای که بر روی ۳۰ موش انجام گرفت نشان داد که رزوراترول از طریق کاهش TBARS و GSSG باعث بهبود استرس اکسیداتیو می‌شود و اثری از آن بر روی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز دیده نشد (۵۳). همچنین مطالعه Ji و همکاران کاهش TBARS را در گروه دریافت‌کننده رزوراترول نشان داد (۵۵).

از طرفی کاهش در آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در افراد مبتلا به NAFLD دیده شده است و همین‌طور برخی مطالعات افزایش سطح مالون‌دی‌آلدئید کبد و کاهش SOD را با NAFLD در ارتباط می‌دانند (۵۶). برخلاف مطالعه قبل، در مطالعه‌ای که توسط حاجی قاسمی و همکاران انجام گرفت رزوراترول از طریق افزایش سطح کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز خاصیت ضد اکسیدانی خود را القا می‌کند (۵۷). همچنین مطالعه Li و همکاران نشان داد که رزوراترول از طریق کاهش مالون‌دی‌آلدئید و ایزو پروستان-۸ که نشانگر استرس اکسیداتیو کبدی در مراحل نهایی می‌باشند اثر ضد اکسیدانی دارد. همچنین نشان داده شد که مهار ULK1، آنزیم مؤثر در اتوفاژی، در کاهش سطح MDA نقش دارد، ولی اثری از این مکانیسم در کاهش ایزو پروستان-۸ یافت نشد (۵۸). مطالعه Ali و همکاران نیز اثر رزوراترول را بر کاهش MDA و GST و همچنین افزایش GSH نشان داد (۳۰).

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 سیتوکاین‌های پیش

التهابی شود. مطالعات نشان داده‌اند انسولین باعث کاهش آزادسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود. همچنین علاوه بر افزایش آنزیم‌های GSH، SOD و کاتالاز باعث کاهش آنزیم نیتریک اکسید سنتاز می‌شود (۱۹). همچنین مطالعه Franco و همکاران اثرات رزوراترول بر روی کاهش مواد واکنشی اسید تیوباریتوریک^۸ TBARS کبد و پلاسما و افزایش SOD و کاتالاز پلاسمایی را به اثبات رساند. باین‌وجود برخلاف دیگر مطالعات اثری از آن بر روی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کبدی دیده نشد (۵۹). برخلاف تمامی مطالعات ذکر شده مطالعه‌ای که توسط Heebøll و همکاران بر روی ۲۶ مرد و زن دارای اضافه‌وزن و مبتلا به NAFLD انجام شد، نشان داد که دریافت روزانه ۵/۱ گرم رزوراترول هیچ اثری بر روی استرس اکسیداتیو ایجاد شده ندارد (۲۷).

رزوراترول و مقاومت به انسولین

NAFLD با کاهش حساسیت انسولینی کبد در ارتباط است. همچنین در ۷۰ درصد از افراد چاق و دارای اضافه‌وزنی 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 (۲۶).

از مکانیسم‌های دیگر شناخته شده در مطالعات کارآزمایی بالینی برای رزوراترول در کنترل گلوکز سرم و بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند به کاهش استرس اکسیداتیو اشاره کرد. همچنین افزایش حساسیت انسولینی از طریق افزایش سطح Akt فسفریلاسیون از مکانیسم‌های شناخته شده می‌باشد (۶۰). مطالعه دیگر نشان می‌دهد رزوراترول از طریق کاهش گلوکز سرم، کاهش انسولین و HOMA-IR و همچنین افزایش آدیپونکتین

⁸. Thiobarbituric acid reactive substances

HOMA-IR یافت نشد (۲۳). همچنین در مطالعه دیگر توسط فقیه‌زاده و همکاران اثری از رزوراترول بر HOMA-IR و گلوکز و انسولین سرم یافت نشد (۲۵).

نتیجه‌گیری

محتوی چربی، ترانس آمینازهای کبدی، استرس اکسیداتیو، التهاب و مقاومت به انسولین در کبد چرب غیرالکلی افزایش می‌یابند. رزوراترول یکی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در انگور قرمز، کاکائو خام و انواع توت‌های تیره مانند تمشک، زغال‌اخته، بلوبری و توت‌سیاه بوده که با کاهش محتوی چربی کبد، کاهش سطح آنزیم‌های ALT و AST، کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و بهبود مقاومت به انسولین می‌تواند اثر مثبتی بر بهبود علائم کبد چرب غیرالکلی داشته باشد. همچنین می‌تواند با کاهش سطح MDA و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD اثرات مثبتی بر استرس اکسیداتیو داشته باشد. لذا مکمل‌یاری با آن می‌تواند در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی توصیه شود. با این وجود مطالعات بیشتری برای تعیین دوز مصرفی آن نیاز می‌باشد.

قدردانی

این مقاله با مساعدت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و معاونت پژوهشی دانشکده تغذیه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده، لذا از ایشان کمال قدردانی و تشکر می‌شود.

بر کنترل گلوکز خون و بهبود مقاومت به انسولین اثرگذار است (۶۱). مشخص شده است که عملکرد اصلی آدیپونکتین تحریک سیگنال‌دهی به انسولین می‌باشد، همچنین نقش‌های آن در التهاب بافت چربی و کبد دیده شده است (۶۱). با این وجود در مطالعه‌ای که توسط Asghari و همکاران بر روی افراد چاق و دارای اضافه‌وزن مبتلا به NAFLD انجام شد، دریافت روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم رزوراترول اثر معنی‌داری بر روی انسولین و HOMA-IR را نشان نداد (۲۸). همچنین مطالعه Heeboll نیز هیچ اثری از رزوراترول بر بهبود مقاومت انسولینی و همچنین بر HOMA-IR به اثبات نرساند (۲۷). همچنین در برخی مطالعات بسیاری از خصوصیات رزوراترول از جمله کاهش مقاومت به انسولین مرتبط با مهار ULK1 می‌باشد (۵۸). مطالعه دیگری نیز ارتباط تجمع تری‌گلیسرید در کبد را با استئاتوز غیرالکلی کبد، عدم تحمل گلوکز، هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین نشان داده است. همچنین مشاهده شد که رزوراترول با کاهش تجمع چربی کبد منجر به بهبود مقاومت انسولینی می‌شود. مشاهدات اولیه نیز نشان داد رزوراترول از طریق اثر بر کاهش وزن باعث بهبود حساسیت به انسولین می‌شود (۳۶). با این وجود برخی از مطالعات اثری از رزوراترول بر کاهش وزن نشان نداده‌اند (۶۲).

با توجه به مطالب ذکر شده مقالات زیاد دیگری اثری از رزوراترول بر مقاومت انسولینی نیافتند. Chachay و همکاران مطالعه‌ای بر روی ۲۰ مرد چاق و دارای اضافه‌وزن مبتلا به NAFLD انجام دادند. افراد مورد مطالعه روزانه ۳۰۰۰ میلی‌گرم مکمل رزوراترول دریافت می‌کردند. در پایان مداخله اثری از رزوراترول بر بهبود مقاومت به انسولین و همین‌طور تغییر معنی‌دار

مطالعات					
نویسنده	سال چاپ	گروه مطالعه	مدت مداخله	نوع مداخله	نتایج
Faghihzadeh و همکاران ^(۲۴-۲۵)	۲۰۱۴	۵۰ بیمار بزرگسال مبتلا به کبد چرب غیرالکلی	۱۲ هفته	مداخله: روزانه ۵۰۰ میلی گرم رزوراترول کنترل: روزانه ۵۰۰ میلی گرم MCT	کاهش معنادار سطح آنزیم‌های کبدی، بخصوص ALT و کاهش سیتوکین‌های التهابی، تغییری در مقاومت انسولینی دیده نشد.
Chachay و همکاران ^(۳۳)	۲۰۱۴	۲۰ مرد چاق و دارای اضافه‌وزن مبتلا به کبد چرب غیرالکلی	۸ هفته	مداخله: ۳۰۰۰ میلی گرم رزوراترول در روز کنترل: سلولز	افزایش سطح آنزیم‌های ALT و AST، عدم تغییر مقاومت انسولینی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی
Chen و همکاران ^(۳۴)	۲۰۱۵	۶۰ بیمار بزرگسال مبتلا به کبد چرب غیرالکلی	۳ ماه	مداخله: روزانه ۶۰۰ میلی گرم رزوراترول کنترل: روزانه ۶۰۰ میلی گرم مالتودکسترین و پولولان	کاهش معنی‌دار ALT و AST در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل، کاهش سطح سرمی TNF- α و همچنین افزایش معنادار سطح آدیپونکتین
Wicklow و همکاران ^(۳۵)	۲۰۱۵	۲۰ نوجوان ۱۳ تا ۱۸ ساله دارای اضافه‌وزن و چاق	۳۰ روز	مداخله: روزانه ۱۵۰ میلی گرم رزوراترول کنترل: پلاسبو	کاهش محتوی چربی کبد و همچنین کاهش درصد چربی بدن، کاهش سطح سرمی مارک‌های التهابی و همچنین افزایش سطح آدیپونکتین، بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین
Heebøll و همکاران ^(۳۷)	۲۰۱۶	۲۶ نفر مرد و زن دارای اضافه‌وزن و مبتلا به کبد چرب غیرالکلی	۶ ماه	مداخله: روزانه ۵/۱ گرم رزوراترول کنترل: پلاسبو	عدم معناداری تغییرات آنزیم‌های کبدی و بخصوص ALT، کاهش ۳/۸ درصد چربی کبد که بین دو گروه معنادار نبود. میزان مقاومت به انسولین بهبود پیدا نکرد.
Asghari و همکاران ^(۳۸)	۲۰۱۸	۹۰ بیمار بزرگسال مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و دارای اضافه‌وزن و چاقی	۱۲ هفته	گروه مداخله اول: دریافت رژیم با محدودیت کالری گروه مداخله دوم: روزانه ۶۰۰ میلی گرم رزوراترول کنترل: روزانه ۶۰۰ میلی گرم نشاسته	کاهش معنی‌دار ALT و AST در گروه مداخله اول، کاهش معنی‌داری در سطح آنزیم‌های ALT و AST در گروهی که مکمل رزوراترول دریافت کردند دیده نشد، کاهش معنی‌دار پروفایل لیپیدی در گروه مداخله اول نسبت به دو گروه دیگر. اثری بر سطح سرمی انسولین دیده نشد.
Kantartzis و همکاران ^(۳۹)	۲۰۱۸	۱۰۸ مرد و زن بزرگسال دارای اضافه‌وزن و چاق به دو گروه مساوی تقسیم می‌شوند.	۱۲ هفته	مداخله: روزانه ۱۵۰ میلی گرم رزوراترول کنترل: پلاسبو	کاهش ۰/۷ درصد محتوی چربی کبد در گروه کنترل

References

- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;34(3):255-262.
- McClain CJ, Mokshagundam SPL, Barve SS, Song Z, Hill DB, Chen T, et al. Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2004;34(1):67-79.
- Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Digestive and Liver Disease*. 2009;41(9):615-625.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017;37(S1):81-84.
- Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, Fattahi MR, Omrani GR. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(10):584.

6. Lankarani KB, Ghaffarpassand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. Non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepatitis monthly*. 2013;13(5):e9248.
7. Açikel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu Ş. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2009;9(4).
8. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8(Suppl 1):S4-S8.
9. Vitaglione P, Morisco F, Caporaso N, Fogliano V. Dietary antioxidant compounds and liver health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005;44(7):575-586.
10. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2002;50(11):3337-3340.
11. 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.
12. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ precision oncology*. 2017;1(1):35.
13. Ramadori G, Gautron L, Fujikawa T, Vianna CR, Elmquist JK, Coppari R. Central administration of resveratrol improves diet-induced diabetes. *Endocrinology*. 2009;150(12):5326-5333.
14. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009;54(6):468-476.
15. Rubiolo J, Vega F. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against necrosis induced by reactive oxygen species. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2008;62(9):606-612.
16. Cho S-J, Jung UJ, Choi M-S. Differential effects of low-dose resveratrol on adiposity and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(12):2166-2175.
17. Kopeć A, Piątkowska E, Leszczyńska T, Koronowicz A. Effect of long term administration of resveratrol on lipid concentration in selected organs and liver's histology in rats fed high fructose diet. *Journal of Functional Foods*. 2013;5(1):299-305.
18. 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):374-383.
19. 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):40.
20. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. Effects of dietary resveratrol supplementation on liver enzymes, hs-CRP, and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2014;8(4):41-49.
21. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*. 2013;62(4):1186-1195.
22. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(3):226-232.
23. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(12):2092-103.e6.
24. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition research*. 2014;34(10):837-843.

25. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(5):796-803.
26. Wicklow B, Wittmeier K, t'Jong GW, McGavock J, Robert M, Duhamel T, et al. Proposed trial: Safety and efficacy of resveratrol for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated insulin resistance in adolescents who are overweight or obese adolescents Rationale and protocol. *Biochemistry and Cell Biology*. 2015;93(5):522-530.
27. Heebøll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S, Kjær Poulsen M, Stødkilde-Jørgensen H, Møller HJ, et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(4):456-464.
28. Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi M-H, Ghavami S-M, Rafrat M. Comparison of Calorie-Restricted Diet and Resveratrol Supplementation on Anthropometric Indices, Metabolic Parameters, and Serum Sirtuin-1 Levels in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2018;1-11.
29. Kantartzis K, Fritsche L, Bombrich M, Machann J, Schick F, Staiger H, et al. Effects of resveratrol supplementation on liver fat content in overweight and insulin-resistant subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(7):1793-1797.
30. Ali MHH, Messiha BAS, Abdel-Latif HA-T. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Pharmaceutical biology*. 2016;54(7):1198-1208.
31. Franco JG, Lisboa PC, Lima NS, Amaral TA, Peixoto-Silva N, Resende AC, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and prevents steatosis and hypertension in obese rats programmed by early weaning. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(6):960-966.
32. Jarrar M, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(5):412-421.
33. Endo M, Masaki T, Seike M, Yoshimatsu H. TNF- α induces hepatic steatosis in mice by enhancing gene expression of sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c). *Experimental biology and medicine*. 2007;232(5):614-621.
34. El-Din S, Sabra A, Hammam O, Ebeid F, El-Lakkany N. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2014;44(2):295-308.
35. Zheng Y, Zhao Z, Wu W, Song C, Meng S, Fan L, et al. Effects of dietary resveratrol supplementation on hepatic and serum pro-/anti-inflammatory activity in juvenile GIFT tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Developmental & Comparative Immunology*. 2017;73:220-228.
36. Wang Z-M, Chen Y-C, Wang D-P. Resveratrol, a natural antioxidant, protects monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83:763-770.
37. El-Haleim EAA, Bahgat AK, Saleh S. Resveratrol and fenofibrate ameliorate fructose-induced nonalcoholic steatohepatitis by modulation of genes expression. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(10):2931.
38. Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2009;36(1):4-12.
39. Chang C-C, Chang C-Y, Huang J-P, Hung L-M. Effect of resveratrol on oxidative and inflammatory stress in liver and spleen of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Chin J Physiol*. 2012;55(3):192-201.
40. Do GM, Jung UJ, Park HJ, Kwon EY, Jeon SM, McGregor RA, et al. Resveratrol ameliorates diabetes-related metabolic changes via activation of AMP-activated protein kinase and its downstream targets in db/db mice. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(8):1282-1291.

41. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschöp MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2008;105(28):9793-9798.
42. Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapureddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell metabolism*. 2009;9(4):327-338.
43. Zhu X, Liu Q, Wang M, Liang M, Yang X, Xu X, et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts. *PloS one*. 2011;6(11):e27081
44. Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF- κ B inflammation pathway through activating AMPK α -SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Molecular and cellular biochemistry*. 2016;422(1-2):75-84.
45. Andrade JMO, Paraíso AF, de Oliveira MVM, Martins AME, Neto JF, Guimarães ALS, et al. Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation. *Nutrition*. 2014;30(7):915-919.
46. Aller R, de Luis DA, Fernandez L, Calle F, Velayos B, Olcoz JL, et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(4):1088-1092.
47. Kessoku T, Imajo K, Honda Y, Kato T, Ogawa Y, Tomeno W, et al. Resveratrol ameliorates fibrosis and inflammation in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Scientific reports*. 2016;6:22251.
48. Alberdi G, Rodríguez VM, Macarulla MT, Miranda J, Churrua I, Portillo MP. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition*. 2013;29(3):562-567.
49. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, Jiang B, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell metabolism*. 2011;13(4):376-388.
50. Wang G-L, Fu Y-C, Xu W-C, Feng Y-Q, Fang S-R, Zhou X-H. Resveratrol inhibits the expression of SREBP1 in cell model of steatosis via Sirt1-FOXO1 signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;380(3):644-649.
51. Ponugoti B, Kim D-H, Xiao Z, Smith Z, Miao J, Zang M, et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(44):33959-33970.
52. Morán-Salvador E, López-Parra M, García-Alonso V, Titos E, Martínez-Clemente M, González-Pérez A, et al. Role for PPAR γ in obesity-induced hepatic steatosis as determined by hepatocyte-and macrophage-specific conditional knockouts. *The FASEB Journal*. 2011;25(8):2538-2550.
53. Pettinelli P, Videla LA. Up-regulation of PPAR- γ mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1424-1430.
54. 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 availability and reducing oxidative stress. *British Journal of Nutrition*. 2012;107(2):202-210.
55. Milton-Laskibar I, Aguirre L, Fernández-Quintela A, Rolo AP, Soeiro Teodoro J, Palmeira CM, et al. Lack of additive effects of resveratrol and energy restriction in the treatment of hepatic steatosis in rats. *Nutrients*. 2017;9(7):737.
56. Ji G, Wang Y, Deng Y, Li X, Jiang Z. Resveratrol ameliorates hepatic steatosis and inflammation in methionine/choline-deficient diet-induced steatohepatitis through regulating autophagy. *Lipids in health and disease*. 2015;14(1):134.
57. Ding C, Zhao Y, Shi X, Zhang N, Zu G, Li Z, et al. New insights into salvianolic acid A action: Regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats. *Scientific reports*. 2016;6:28734 .
58. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty

- liver disease. *Archives of physiology and biochemistry*. 2018;1-8.
59. Li L, Hai J, Li Z, Zhang Y, Peng H, Li K, et al. Resveratrol modulates autophagy and NF- κ B activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;63:166-173.
60. Franco JG, Lisboa PC, Lima NS, Amaral TA, Peixoto-Silva N, Resende AC, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and prevents steatosis and hypertension in obese rats programmed by early weaning. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2013;24(6):960-966.
61. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British Journal of Nutrition*. 2011;106(3):383-389.
62. Yang SJ, Lim Y. Resveratrol ameliorates hepatic metaflammation and inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Metabolism-Clinical and Experimental*. 2014;63(5):693-701.
63. Tauriainen E, Luostarinen M, Martonen E, Finckenberg P, Kovalainen M, Huotari A, et al. Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet-induced obesity and fatty liver formation. *Journal of nutrition and metabolism*. 2011.