

RESVERATROL

Inleiding

Resveratrol is een polyfenol, dat onder andere voorkomt in de schil van blauwe druiven. Blauwe druiven blootgesteld aan schimmels hebben hogere resveratrolgehaltes. Langer gisten met de de blauwe druivenschil geeft hogere resveratrolgehaltes. Het komt in rode wijn dan ook in hogere gehalten voor dan in witte wijn. Wikipedia wijst onder andere op de fungicide werking van resveratrol, maar ook op een gunstig effect ten aanzien van obesitas, kanker en hart- en vaatziekten (47). Hieronder volgt een nadere uiteenzetting, waarin wordt aangegeven in hoeverre een en ander, maar ook andere feiten onderbouwd zijn. Van resveratrol bestaat een trans- en een cisvorm (zie de Duitse Wikipedia). Wanneer het onderzoek expliciet de transvorm betreft stip ik dat aan.

Resveratrol en diabetes

In een RCT bleek resveratrol de insulineresistentie, glucose- en lipidmetabolisme bij patiënten met een niet-alcoholisch vervette lever bij een dosering van 2 keer daags 150 mg resveratrol te verbeteren (1). Een meta-analyse bevestigt de gunstige rol van resveratrol bij diabetes type 2 (5). Daarbij komt dat resveratrol als trans-resveratrol al in een dosering van 50 mg per dag de genezing van diabetes-zweten bevordert (11).

Resveratrol en hart- en vaatziekten

Een metaanalyse van RCT's laat zien dat resveratrol bij een dagdosis van 150 mg en hoger de bloeddruk verlaagt (17). Verwijding van de arteria brachialis bij overgewicht en de betere cerebrale doorbloeding door resveratrol zijn in overeenstemming met het bloeddrukverlagende effect (29 respectievelijk 30). Interessant is ook dat resveratrol in principe net als een statine de mevalonzuursynthese kan remmen (18). Ook gunstig lijkt de remming van de apo-B 100 productie door resveratrol (26), al kan een meta-analyse geen effect van resveratrol op het lipidenprofiel aantonen (27). Het gunstige effect van resveratrol bij hart- en vaatziekten, ook in de laatste referentie genoemd moet derhalve op bloeddrukverlaging en andere factoren terug te voeren zijn. Maguyar et al (48) laten in een RCT zien dat een verbetering van de diastolische hartfunctie en een vermindering van de plaatjesaggregatie tot deze andere factoren moeten behoren (48). Interessant in relatie tot het laatste is dat reeds de hoeveelheid resveratrol aanwezig in 1-2 glazen rode wijn per dag al de stikstofmonoxideproductie van bloedplaatjes bevordert (53).

Resveratrol en geheugen

Resveratrol in een dosering van 200 mg per dag blijkt bij ouderen het geheugen te verbeteren (21).

Resveratrol en botdichtheid

Resveratrol gaat bij dikke mannen in doses van 1000 mg per dag botontkalking beter tegen dan 150 mg per dag of placebo (3).

Resveratrol en kanker

In vivo bleek resveratrol bij proefdieren met een getransplanteerde keelkanker bovenop curcuma de kankergroei extra te remmen (2). Op veel ander in vivo onderzoek bij dieren met kanker ga ik hier niet in ; wel op enkele achtergronden.

In vitro brengt resveratrol samen met arsenicumtrioxide (belangrijk bij de mens tegen promyelocytenleukemie) synergetisch apoptosis in longkankercellen teweeg (8).

Resveratrol heeft in vitro een duidelijke aromatase remmende werking (31). Ook blijkt resveratrol de celcommunicatie die door een tumorpromotor afneemt te kunnen herstellen (32). Andere antikankermechanismen van resveratrol zijn verder o.a. angiogeneseremming (34), bevordering apoptose (35), remming van deacetylases van histonen (37), differentiatie (41), remming metastasering (43), remming van de glycolyse (50) etc.

Resveratrol en allergieën

Resveratrol met carboxymethylglucaa n vermindert in vergelijking met placebo bij kinderen rhinitis veroorzaakt door pollen (10).

Resveratrol en lichaamsbeweging

McAnulty et al (14) vonden dat bij sporters zowel 120 mg resveratrol plus 225 mg quercetine als de dubbele dosering van deze combinatie bij sporters peroxydatie in vergelijking met placebo tegengaan.

Bij basketbalspelers gaat trans-resveratrol ontstekingen samenhangend met oxydatieve stress in vergelijking met placebo tegen (36).

Bij gezonde zelfstandig wonende personen bleek resveratrol noch invloed op sportprestaties en denk ik in samenhang daarmee ook geen invloed op de maximale zuurstofopnamecapaciteit te hebben (69).

Andere effecten van resveratrol

Resveratrol blijkt apoptosis in *Candida albicans* te kunnen veroorzaken (7).

Resveratrol blijkt door prooxydatieve eigenschappen een effect tegen *E. Coli* te hebben (13). Inderdaad ook resveratrol heeft zowel pro- als antioxydatieve eigenschappen.

Resveratrol blijkt bij proefdieren longbeschadiging door enteroxine B van stafylococci te verminderen (62).

Resveratrol remt mTOR ; dit past bij een gunstig effect t.a.v. life-extension, kanker, diabetes , hart- en vaatziekten (22). In verband met dit laatste is ook de activatie van SIRT-1 van belang (44) en de remming van de aanmaak van 2 eetluststimulerende eiwitten bij proefdieren door resveratrol (46).

Overigens lijkt de neuronale bescherming door resveratrol in ieder geval deels via SIRT-1 te lopen, maar niet via de deacetylase-activiteit van SIRT-1 (59).

Trans-resveratrol heeft in dierproeven een zekere analgetisch effect via een opioïd-mechanisme (33).

Resveratrol blijkt bij muizen met een vorm van ALS het leven te verlengen (40).

Bij proefdieren blijkt resveratrol kunstmatig teweeg gebrachte endometriose tot regressie te kunnen brengen (42,65).

Resveratrol blijkt bij muizen chronische darmontsteking te verminderen (45) ; zou resveratrol ook interessant zijn bij Crohn en/of colitis ulcerosa?

Resveratrol blijkt in gezonde cellen de telomeraseactiviteit te kunnen stimuleren, wat veroudering op een andere manier remt dan mTOR-remming(57).

Interessant is dat cerebrale vloeistof van ALS-patienten ratteneuronen in vitro kan doden, maar dat resveratrol daartegen beschermt (68), maar bijvoorbeeld riluzole niet!

Interacties

Resveratrol kan in vivo bij muizen de gevoeligheid van kankercellen voor bestraling vergroten ; 50 mg per kg muis is al zinvol (4). Voor een mens zou dit al gauw 1500 tot 2000 mg resveratrol betekenen. Zie ook 25. Resveratrol activeert synergetisch met chlofarabine P-53 bij mesotheliomcellen ; resveratrol verhoogt derhalve door dit mechanisme de gevoeligheid van dergelijke cellen voor chemo (19). Resveratrol versterkt in vitro de werking van zowel adriamycine als docetaxel tegen kanker (70).

Resveratrol remt proteïnkine C ; dit pleit op zichzelf al voor een gunstig effect van resveratrol ten aanzien van hart- en vaatziekten (23).

Vrouwen die transresveratrol krijgen blijken door een verbeterde methylering van het DNA een vermindering van het PGE2 te bereiken. PGE2 is in bevorderaar van het ontstaan van borstkanker (63) : resveratrol heeft kennelijk in ieder geval via transresveratrol belangrijke epigenetische effecten.

Resveratrol bevordert apoptose in leukemiecellen synergetisch met ellaginezuur en quercetine (24). Resveratrol blijkt in vitro resistentie van kankercellen voor adriamycine op te kunnen heffen (28). Resveratrol vermindert echter de gevoeligheid van darmkankercellen voor 5-FU (39). Resveratrol blijkt in vitro de effectiviteit van temozolomide tegen gliomacellen te verbeteren (54). In vitro blijkt resveratrol de gevoeligheid van borstkankercellen voor melfalan te vergroten (58).

Resveratrol verhoogt in vitro gevoeligheid van borstkankercellen voor tamoxifen (52).
 Liposomen bevorderen de opname in de darm van resveratrol aanzienlijk (6). Volle melk bevordert door een interactie van resveratrol met melkeiwitten de opname van resveratrol (15). De eiwitten waar het hierbij omgaat zijn caseïnes (zie ook 16).
 Resveratrol potentieert de antikankerwerking van mitomycine C (9). Resveratrol bevordert veroudering longkankercellen als gevolg van bestraling (38). Bij ratten gaat resveratrol fibrosering van longweefsel door bleomycine als bijwerking van dit middel, tegen (49). Resveratrol vermindert bij cavia's gehoorschade door cisplatin (51) en in een ander modelsysteem de schade van cisplatin aan de nieren (61).
 Curcumine en resveratrol remmen in vitro synergetische de groei van leverkankercellen (56).
 Melatonine potentieert in een modelsysteem de remmende werking van resveratrol ten aanzien van de neurodegeneratie door beta-amyloid (60).
 Lipidpartikels met resveratrol in nanoformaat bevorderen in dierexperimenten de opname in de hersenen in vergelijking met gewone resveratrol (12).
 Polygonum cuspidatum, dat zeer resveratrolrijk is blijkt bij ratten in zeer hoge doses (2 gram per kg lichaamsgewicht!) de afbraak van carbamazepine te remmen (20). De vraag is wat er onder meer fysiologische condities gebeurt.
 Door een antioxydatief effect vermindert resveratrol net als vitamine E bij proefdieren de teratogeniciteit van valproaat (66).
 Bij proefdieren gaat resveratrol (in een dagdosering van 10 mg per ml water ; een zeer hoge dosering dus) leverbeschadiging en sterfte door alcoholmisbruik tegen (67).
 Bij proefdieren blijkt resveratrol in lichte mate het afstoten van allogene transplantaten te remmen (64).
 Bij vrijwilligers blijkt resveratrol de cholesterolsynthese remmende werking van simvastatine te versterken (55).

Samenvatting van de belangrijkste feiten.

Resveratrol is goed voor hart- en bloedvaten. De bloeddruk verbetert al bij meer dan 150 mg resveratrol per dag. Ook andere variabelen met betrekking tot hart- en vaatziekten verbeteren. Onduidelijk is evenwel of bij hart- en vaatziekten door resveratrol de prognose op lange termijn verbetert.
 Diabetische zweren verbeteren al bij 50 mg trans-resveratrol per dag. Diabetes type 2 verbetert bij doses van circa 2 keer 150 mg resveratrol per dag. Uiteraard is een verbetering van diabetes type 2 ook relevant met betrekking tot eventuele hart- en vaatziekten.
 Dagelijks 200 mg resveratrol extra verbetert bij ouderen het geheugen te verbeteren.
 Bij dikke mannen gaat 1000 mg resveratrol per dag botontkalking beter tegen dan 150 mg per dag of placebo.
 Wat kanker betreft zijn er met betrekking tot resveratrol aanwijzingen voor preventieve en therapeutische effecten.
 Men neme goede notitie van de in dit artikel overwegend gunstige interacties van resveratrol. Het subhoofdstuk over resveratrol in mijn boek 'Voedingsinterventie bij kanker' wordt ook aanbevolen : hierin wordt o.a. de gunstige interactie tussen resveratrol en quercetine belicht. Zelf geef ik nu rekening houdend met andere medicatie en suppletie bij bijvoorbeeld het endometriumcarcinoom en bij de ziekte van Waldenström (en de neeste andere lymfoproliferatieve aandoeningen) ongeveer 500 mg resveratrol per dag.
 Meer onderzoek is gewenst, al durf ik ouderen met diabetes type 2 en/of hart- en vaatziekten en/of geheugenproblemen in principe al circa 300 mg resveratrol per dag aan te raden.
 Zeer opmerkelijk is wel de lange lijst van gunstige interacties , ook al zijn die voornamelijk in vitro gevonden, van resveratrol met tal van cytostatica en dergelijke.

Literatuurlijst

- 1) Chen S et al ; Dig Liver Dis 2014 Dec 16. Pii S1590-8658(14)00811-1;PMID 25577300.
- 2) Masuelli L et al; Oncotarget 2014 Nov 15;5(21):10745-62;PMID 25296980.
- 3) Ornstrup MJ et al; J Clin Endocrinol Metab 2014 Dec;99(12):4720-9;PMID 25322274.
- 4) Quan F et al; Nan Fang Yi Ke Da XUE Xue Bao 2014 Nov;34(11):1646-9 : PMID 25413066.
- 5) Hausenblas HA et al; Mol Nutr Food Res. 2015 jan ;59(1):147-59 ; PMID 25138371.
- 6) Basavaraj S en Betageri GV ; Expert Opin Drug deliv 2014 Apr;11(4):493-503;PMID 24456117.
- 7) Lee J en Lee DG ; Curr Microbiol 2014 Nov 21 ; PMID 25413604.

- 8) Gu S et al; Biol Trace Elem Res 2015 Feb;163(1-2):112-23;PMID 25431299.
- 9) Ali I en Braun DP;Anticancer Res 2014 Oct;34(10):5439-46;PMID 25275039.
- 10) Miraglia Dei Giudice M et al; Curr Med Res Opin 2014 Oct;30(10):1931-5;PMID 24983742.
- 11) Bashmakov YK et al; ISRN Endocrinol 2014 Feb 20; PMID 24701359.
- 12) Jose S et al; Int J Pharm 2014 Oct 20;474(1-2):6-13;PMID 25102112.
- 13) Subramanian M et al; Redox Biol 2014 Jun 17;2:865-72;PMID 25009788.
- 14) McAnulty LS et al; App Physiol Nutr Metab 2013 Jul;38(7):760-5;PMID 23980734.
- 15) Ye JH et al; J Agric Food Chem 2013 Jul 24;61(29):7069-101;PMID 23808789.
- 16) Acharya DP et al; Food Chem. 2013 Nov 15;141(2):1050-4;PMID 23790885.
- 17) Liu Y et al; Clin Nutr. 2014 Mar 31 ; PMID 24731650.
- 18) Wong DH et al; Fertil Steril 2011 Nov;96(5):1252-8;PMID 21907337.
- 19) Lee YJ et al; Food Chem Toxicol 2014 Jan;63:153-60;PMID 24239893.
- 20) Chi YC et al; Toxicol Appl Pharmacol 2012 Sep 15;263(3):315-22;PMID 22813711.
- 21) Witte AV et al; J Neurosci 2014 Jun 4;34(23):7862-70 ;PMID 24899709.
- 22) Liu M en Liu F : Commun Integr Biol 2011 Jul;4(4):382-4;PMID 21966552.
- 23) Slater SJ et al; BBA 2003 Jan 20;1637(1):59-69;PMID 12527408.
- 24) Mertens-Talcott SU et al; Cancer Lett 2005 Feb 10;218(2):141-51;PMID15670891.
- 25) Zoberi L et al; Cancer Lett 2002 Jan 25;175(2):165-73;PMID11741744.
- 26) Dash S et al; Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Dec;33(12):2895-901;PMID 24072699.
- 27) Sahebkar A ; Nutr Rev 2013 Dec;71(12):822-35;PMID24111838,
- 28) Huang F et al; Exp Ther Med 2014 Jun;7(6):1611-16;PMID24926353.
- 29) Wong RH et al; Hypertens 2013 Sep;31(9):1819-27; PMID 23743811.
- 30) Wigtman EL et al; Br J Nutr 2014 Jul;112(2):203-13;PMID 24804871.
- 31) Chottanapund S et al; Toxicol in Vitro 2014 Oct;28(7):1215-21;PMID 24929094.
- 32) Nielsen M et al; BBRC 2000 Sep 7;275(3):804-9;PMID 10973802.
- 33) Gupta YK et al; Methods Find Exp Clin Pharmacol 2004 Nov;26(9):667-72;PMID 15632951
- 34) Cao Y et al; J Asian Nat Prod Res 2005 Jun;7(3):205-13;PMID15621628.
- 35) Jazirehi AR en Bonavida B ; Mol Cancer Ther 2004 Jan'3(1):71-84;PMID 14749477.
- 36) Zahedi HS et al; Int J Prev Med. 2013 Apr;4(Suppl):S1-4. PMID 23717757.
- 37) Venturelli S et al; PLoS One 2013 Aug 30;8(8):e73097 ; PMID24023672.
- 38) Luo H et al; Int J Oncol 2013 Dec;43(6):1999-2006;PMID 24141489.
- 39) Das D et al; World J Gastroenterol 2013 Nov 14 ;19(42):7374-88: PMID 24259968.
- 40) Mancuse R et al; Neurotherapeutics 2014 Apr;11(2):419-32;PMID 24414863.
- 41) Yu XM et al; Mol Cancer Ther 2013 Jul;12(7):1276-87;PMID 23594881.
- 42) Ergenoglu AM et al; Reprod Sci 2013 Oct;20(10):1230-6;PMID23536571.
- 43) Weng YL et al; Mol Nutr Food Res 2010 Feb;54(2):259-67;PMID 19862773.
- 44) Lagouge M et al ; Cell 2006 Dec 15;127(6):1109-22;PMID 17112576.
- 45) Sanchez-Fidalgo S et al; Eur J Pharmacol 2010 May 10;633(1-3):78-84;PMID 20132809.
- 46) Kim SJ et al; Arch Pharm Res 2010 May;33(5):775-80;PMID 20512477.
- 47) Wikipedia.
- 48) Magyar K et al; Clin Hemorheol Microc. 2012;50(3):179-87;PMID 22240353.
- 49) Akgedik R et al; Inflammation 2012 Oct;35(5):1732-41;PMID22707284.
- 50) Kueck A et al; Gynecol Oncol 2007 Dec;107(3):450-7;PMID 17825886.
- 51) Yumusakhuylu AC et al; Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012 Mar;76(3):404-8;PMID 22261612.
- 52) Shi XP et al ; Int J Mol Sci 2013 Jul 26;14(8):15655-68;PMID 23896596.
- 53) Gresele P et al; J Nutr 2008 Sep; 138(9):1602-8;PMID 18716157.
- 54) Fillippi-Chiela 2013 Mar 22;13:147;PMID 23522185.
- 55) Villanueva JA et al; J Clin Endocrinol Metab 2013 Mar;98(3):E455-62;PMID 23386644.
- 56) Du Q et al; Oncol Rep 2013 May;29(5):1851-8;PMID 23446753.
- 57) Wang XB et al; Chin Med J (Engl) 2011 Dec;124(24):4310-5;PMID22340406.
- 58) Casanova F et al; J Cell Biochem 2012 Aug;113(8):2586-96;PMID22415970.
- 59) Pfister JA et al; PLoS One 2008;3(12):e4090;PMID 19116652.
- 60) Kwon KJ et al; J Clin Neurol 2010 Sep;6(3):127-37;PMID 20944813.
- 61) Valentovic MA et al; Toxicol in Vitro 2014 Mai;28(2):248-57;PMID 24239945.
- 62) Rieder SA et al; Br J Pharmacol 2012 Nov;167(6):1244-58;PMID22646800.
- 63) Zhu W et al; Nutr Cancer 2012 Apr;64(3):393-400;PMID 22332908.
- 64) Hsieh YH et al; Circ J 2007 Mar;71(3):423-8;PMID 17322646.
- 65) Yavuz S et al; J Cancer Res Ther 2014 Apr-Jun;10(2):324-9;PMID 25022386.

- 66) Hsieh CL et al; Clin Exp Pharmacol Physiol 2014 Mar;41(3):41(3):210-9;PMID 24471772.
- 67) Bujanda L et al; BMC Gastroenterol 2006 Nov 14; 6:35; 17105669.
- 68) Yanez M et al; Brain Res 2011 Nov 14;1423:77-86;PMID 21983205.
- 69) Voduc N et al; Appl Physiol Nutr Metab 2014 Oct;39(10):1183-7;PMID25051174.
- 70) Al-Abd AM et al; Cell Prolif 2011 Dec;44(6):591-601;PMID 22011009/