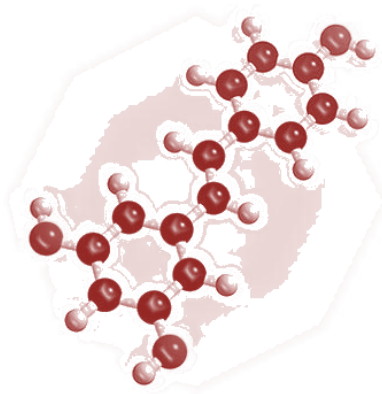


ERRESBERATROLAREN HAINBAT EFEKTU ETA ERABILERA

Giza nutrizioa eta dietetikako gradua 2012/2013 ikasturtea

Gradu amaierako lana



Tutorea: Encarnación Goikoetxea

Egilea: Iñaki Milton Laskibar

AURKIBIDEA

SARRERA	1
HELBURUAK.....	3
1) ERRESBERATROLA	5
2) ERRESBERATROLAREN APLIKAZIO KLINIKO POTENTZIALAK 9	
2.1.- Erresberatrola eta gaixotasun kardiobaskularren babesak 9	
2.2.- Erresberatrola eta minbizia	10
2.3.- Erresberatrola eta dieta	12
2.4.- Erresberatrola antioxidatzaile gisa.....	15
3) ERRESBERATROLARI BURUZ ORAINDIK IKERTU BEHARREKO GAIAK	17
3.1.- Bioerabilgarritasuna	17
3.2.- Dosi eraginkorra	18
3.3.- Tolerantzia eta toxikotasuna.....	18
ONDORIOAK	21
BIBLIOGRAFIA.....	23

SARRERA

Memoria honetan, "Gradu amaierako lana" ikasgaiaren zehar egindakoa biltzen da, kasu honetan errebisio bibliografiko bat.

Lan hau egiteko aukeratutako gaia "erresberatrolaren hainbat efektu eta erabilera" izan da. Izan ere, gaur egun gero eta ohikoagoa da jatorri naturaleko gehigarriak hartzea gure dieta osatzeko edo helburu zehatz batekin (pisua jaisteko, ilerik ez galtzeko, giharrak hazteko...), pentsatzen delako naturatik datozen produktuak direnez ez dagoela arriskurik.

Gertatzen dena da ordea, produktu hauen inguruan merkatu handi bat eraiki dela, benetan jakin gabe egozten zaizkien ahalmenak betetzen diren eta osasunerako arriskurik suposatzen duten edo ez. Nahiz eta erresberatrolari buruzko argitalpen gehienak animalietan eta zeluletan egindako esperimenduei buruzkoak diren, hauei eman zaien oiarzunak, jende askok erresberatrola duten gehigarriak hartzea eragin du (Smoliga eta kol. 2011). Produktu hauen artean erresberatrola sarritan "osagai funtzional" bezala egoten da, balitzko ahalmen miragarriak dituela ziurtatzen delarik.

Hori dela eta, lan honetan erresberatrola zer den, benetan zein efektu izan ditzakeen eta efektu hauetaz ikertu dena noraino heltzen den biltzen da. Horretarako erabilitako baliabideak Pubmed eta Scifinder datu baseetatik ateratako artikulua eta errebisio sistematikoak izan dira.

Azkenik, erresberatrolaz eta bere funtzioez hitz egin ondoren, bildutako informazioaren ausnarketa bat egiten da, ondorioak ateratzeko.

HELBURUAK

Erresberatrola ikertzen hasi zirenetik, hainbat funtzio bete ditzakeela ikusi da, eta etorkizunean, gaur egun mundo mailako osasun arazoak diren zenbait gaixotasunen tratamendurako giltza izan daitekeela pentsatzen da.

Hala ere, nahiz eta ikerlariak ikusi duten konposatu honen ahalmenak handiak izan daitezkeela, **animali eta zeluletan egindako esperimentuak gizakietara eramateko zenbait zailtasun daude**. Ondorioz, beharrezkoa da **konposatu honen inguruko ezagutzak noraino iristen diren biltzea**, erresberatrolaren inguruan esaten diren baieztapenak egia ala asmakizuna diren ziurtatzeko.

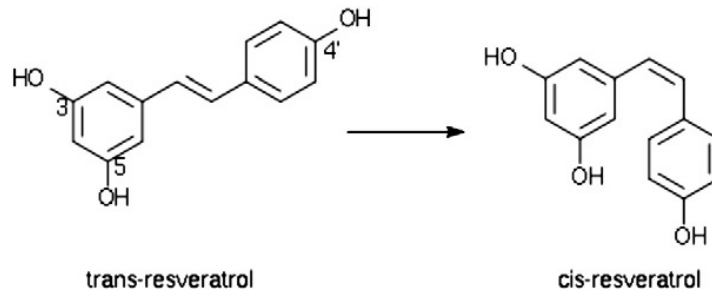
Gaur egun ordea, nahiz eta konposatu honen inguruan oraindik zalantza asko dauden, hainbat produktu komertzializatzen dira erresberatrola dutenak

Lan honen helburua, **erresberatrolari buruz egin diren zenbait ikerketa, hauetan lortutako emaitzak eta ateratako ondorioak zein diren biltzea da**. Horretarako erresberatrolari egozten zaizkion 4 funtzio nagusi jorratzen dira, hauen inguruan egindako ikerketak aipatuz eta lortutako emaitzak zein izan diren azalduz: zer ikertu den, zein emaitza lortu diren eta etorkizunari begira jarraitu behar diren bideak zein diren.

GARAPENA

1) ERRESBERATROLA

Erresberatrola (3,5,4'-trihidroxistilbenoa) izatez konposatu polifenoliko bat da, landare ezberdinek ekoizten dutena estresari, infekzio fungikoei eta hainbat herbizidek eragindako erasoei aurre egiteko. Mahatsaren azalean, kakahueteetan eta *Vaccinum* espezieko baietan topatu daiteke besteak beste. Konposatu honen bi egitura isomero daude; *cis* eta *trans*, azken hau delarik forma aktiboena.

**1. Irudia.** Erresberatrolaren egitura kimikoa

Erresberatrolaren ezaugarrien artean, nabarmenena uretan ia ez dela disolbatzen da; hala ere mintzak zeharkatzeko ahalmen handia dauka. Argiarekiko oso sentikorra den konposatua da; argiaren esposiziopean, *trans* formatik *cis* formara pasatzen da. Argitik babesten badugu, *trans* forma egonkorra da 1 – 7 arteko pH etan, *cis* forma ordea soilik pH neutroan da egonkorra.

Lehen aldiz 1940an isolatu zen hellebore zuriaren (*Veratum grandiflorum* O. Loes) sustraietatik. Beranduago, 1963an, Txinatar medikuntza tradizionalen erabiltzen den *Polygonum Cuspidatum* landarearen sustraietatik ere isolatu zuten. Nahiz eta landare ezberdin askotan aurkitu den, dieta bidez hartzen diren kantitateak oso txikiak dira, eta iturri nagusizat ardo kontsumoa hartzen da. Kontutan izan behar da ordea ardo guztietan ez dagoela konposatu honen kantitate bera; gainera hori baldintzatzen duten faktoreak oraindik ez dira guztiz ikertu (Espín eta kol. 2007).

1. Taula. Erresberatrol edukia janari ezberdinetan.

ERRESBERATROLA JAKI EZBERDINETAN		
Janaria	Kantitatea	Erresberatrol mg-ak
Ardo beltza	150 ml	0.015 – 2.15
Ardo txuria	150 ml	0.015 – 0.18
Mahatsa (lehorra)	250 gr	1.6
Kakahuete gordina	250 gr	0.37
Txokolate beltza	50 gr	0.063
Esnedun txokolatea	50 gr	0.0005
Nutrazetiko formula	Kapsula	20 - 500

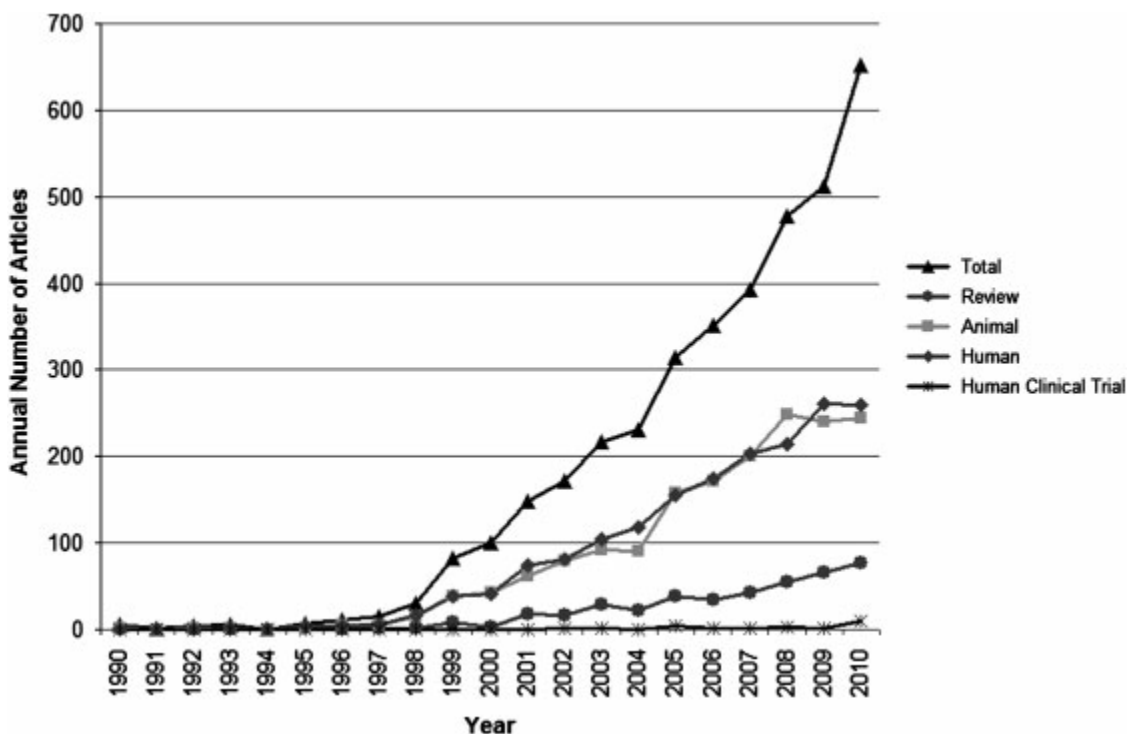
Iturria: Chachay eta kol. 2011 (moldatua)

Hala ere, konposatu honen inguruko benetako interesa 1992. urtean piztu zen, Siemann eta Creasyk erresberatrola ardoan zegoela aurkitu zutenean eta "frantses paradoxaren" erantzulea izan zitekeela proposatzean. Teoria honen arabera, frantziarrek gantz azido asetuetan aberatsa den dieta jarraitzen duten arren, gaixotasun kardiobaskularren intzidentzia baxua dute, eta hau ardo kontsumoari (non erresberatrola dagoen) esker gertatzen da. Hori azaltzeko, ardoan zegoen eta alkohola ez zen konposatu bat bilatu zuten, zeinek egunean 2-3 ardo edalontzi edanda osasunerako efektu onuragarriak zituen. Erresberatrolak irizpide guzti hauek betetzen zituen (Soleas eta kol. 1997).

Bost urte geroago, Jang eta kolaboratzaileek erresberatrolak minbiziaren estadio ezberdinak inhibitzeko zuen gaitasuna ikertzen zuten bitartean, hanturaren kontrako efektuak zituela ere ikusi zen. Honetaz gain, ahalmen antioxidatzailea ere bazuela jabetu ziren.

Hala ere, erresberatrolaren inguruko interesak 2003an jo zuen goia, izan ere urte horretan Howitz eta kolaboratzaileek erresberatrola STIR1 aren aktibatzailea zela ikusi zuten. Honek, erresberatrolak kaloria murrizketaren efektuak imita zitzakeela esan nahi zuen, organismo baxuen (zizare, euli,...) bizi itxaropena handituz (Vang eta kol. 2011).

2. **Taula.** Erresberatrolari buruzko ikerketak urteetan zehar

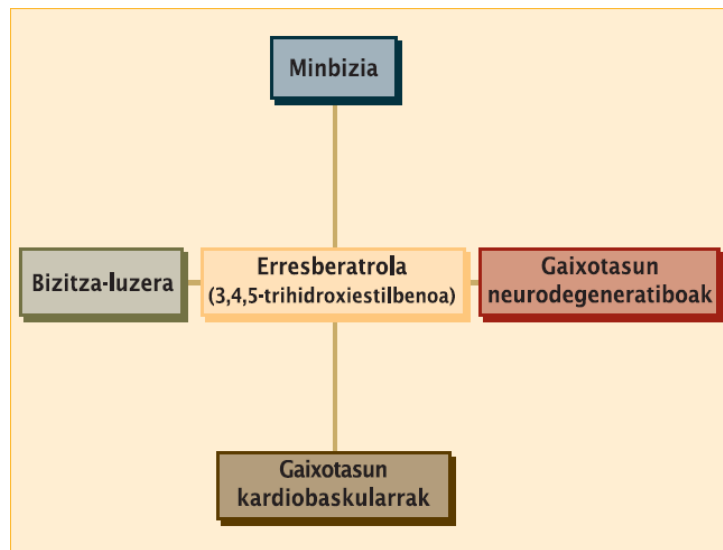


Iturria: Smoliga eta kol. 2011

Ondorengo urteetan egindako ikerketetan, erresberatrola obesitatearen, arazo kardiobaskularren, minbiziaren... tratamenduetarako proposatu da. Izan ere, Asiako medikuntza tradizionala biltzen duen

“materia medica” liburuetan, orain dela 1500 urte, mahatsa eta Polygonum cupsidatum-a (erresberatrola dute) gomendatzen ziren bihotzeko gaixotasunak, hantura, giharretako mina... tratatzeko (Nakata eta kol. 2012).

Animali eta zeluletan egin diren ikerketa ezberdinek erakutsi dute konposatu honek aurrez aipatutako funtzioak betetzen dituela. Gertatzen dena da esperimentu berdinak gizakian egiteko zailtasunak daudela, bai lortu diren emaitzak kontrajarriak direlako, erabili diren dosiak ezberdinak direlako...



2. Irudia. Erresberatrola eta bere funtzioak. Iturria: Zarate eta kol. 2008

Gaur egun, erresberatrolaren inguruan ikerketa ezberdin ugari eramaten ari da aurrera mundu mailan. Konposatu honen inguruan egindako aurkikuntza eta aurrerapenek ezinbestekotzat jotzen dute ikertzen jarraitzea; animali eta zeluletan ikusi diren efektuak gizakira eramaten badira zenbait gaixotasunen sendabidea / tratamendua aurkitu ahalko baita.

2) ERRESBERATROLAREN APLIKAZIO KLINIKO POTENTZIALAK

2.1.- Erresberatrola eta gaixotasun kardiobaskularren babesa

Ikerketa epidemiologikoez erakusten dute alkohol kontsumo moderatua duten pertsonetan arazo kardiobaskularrak jasateko arriskua txikiagoa dela. Alkohola duten edarien artean, ardoak beste edariek baino eragin handiagoa du kardio babesa emateko orduan, dituen polifenolen ondorioz. Sarreran aipatu den bezala, ikerlariek, polifenol hauen artean erresberatrola nabarmentzen dute babes faktore gisa (Vang eta kol. 2011).

Erresberatrolak, odol hodian hormak babesten ditu oxidazio eta hantura erreakzioetatik, ondorioz gaixotasun kardiobaskularren arriskua murrizten da. Honetaz gain, erresberatrolak lipidoen peroxidazioa ekidin/murriztu dezake bai kuprearen kelante gisa jokatzen duelako edota erradikal askeak deusezten dituelako. Gainera, bide entzimatikoa ezberdinean eraginez, erresberatrolak LDL oxidazioa ere murrizten du (Timmers eta kol. 2012). Azken ikerketetan ikusi da erresberatrolak odoleko oxido nitrikoaren bioerabilgarritasuna handitzen duela, NADPH/NADH oxidasaren aktibitatea eragoztearen bidez (Nakata eta kol. 2012). Gertakari honek bere aldetik bihotza oxido nitrikoaren bioerabilgarritasunera egokitzen du, infartu bat jasaten den kasuetan sortutako kaltea murriztuz (Nakata eta kol. 2012). Hala ere ikusitako efektu hau lortzeko erabilitako erresberatrol dosia oso handia da eta sor ditzakeen kontrako efektuak ez dira aztertu.

Gizakietan egin diren ikerketei dagokionez, Zamora eta kolaboratzaileek 2012 an gaixotasun kardiobaskularrak izateko arrisku talde batekin egindakoa nabarmentzen da. Zeharkako ikerketa hau Espainian egin zen, gaixotasun kardiobaskularrak jasateko arrisku handia zuten 1000 pertsonako lagin batekin. Parte hartzaileen elikadura balioztatutako galdetegien bidez sailkatu zuten, eta hartutako erresberatrola neurtzeko "gernuko erresberatrol metabolito totalak" aztertu zituzten. Izan ere, ikusi da parametro hau ardo kontsumoa jakiteko biomarkatzaile eraginkorra dela. Ikerketan ondorioztatu zen ardo kontsumoaren bidez hartutako erresberatrolak eragina zuela odoleko glukosa kontzentrazioan eta lipidoen proflean.

Animaliekin egin diren ikerketetan berriz, azpimarragarria da Delucchi eta kolaboratzaileek (2012) arratoi diabetikoekin egindako aurkikuntzak. Jakina da diabetesak erlazio zuzena duela ezker benterikuloaren disfuntzioarekin, hiperglizemia eta dislipemia direlarik honen eragile nagusiak. Ikerlari hauek planteatutako hipotesia zen erresberatrolaren administrazio goiztiarrak diabetesak eragindako ezker benterikularen disfuntzioa ekidin zezakeela. Horretarako, Wistar motako 143 arratoi ar erabili ziren eta diabetesaren garapena eragin zitzaien. Ondoren, arratoi talde bati erresberatrola eman zitzaion eta besteari ez. Lortutako emaitzek erakutsi zuten erresberatrola eman zitzaien arratoietan, ezker benterikuluko

masa galera txikiagoa zela erresberatrola eman ez zitzaien arratoietan baino. Honen arrazoiak izan ziren erresberatrolarekin tratatutako arratoietan hantura egoera eta zelula galera, erresberatrolarekin tratatu gabeko taldean baino txikiagoa izan zela.

Ikerketa ezberdinek erakutsi dute erresberatrolak gaixotasun kardiobaskularren prebentzio eta tratamendurako duen ahalmena. Izan ere, ikusi da erresberatrolaren administrazioak hantura eragileak diren zenbait bide metaboliko oztopatzen dituela, eta honek aldi berean odol hodi txikien fibrositik babesten duela.

Hala ere, ikerlariak proposatzen dute erresberatrolaren efektuak areagotzeko bide berriak garatu beharra dagoela; bioerabilgarritasuna handitzen lagun dezaketen administrazio bideak erabiliaz eta baita erresberatrola beste medikamentuekin konbinatuz (Amri eta kol. 2011). Gainera, dosi eraginkorra zehaztea ezinbestekotzat jotzen da, erresberatrol kontzentrazio altuegiak hartzeak oxidazioa faboratu baitezake. Honetaz gain, esperimentalki erakutsi dena lortzeko erabili diren dosiak askotan oso altuak izan direnez (dietaren bidez hartu daitekeena baino handiagoak), oraindik ikusteke dago dosi hauek gizakietara estrapolatzean 2. mailako efekturik dagoen.

Goian aipatutako ikerketei dagokionez ondoriozta daiteke, nahiz eta animalietan erresberatrolaren balioa erakutsi den, gizakietan egindako ikerketan lortutako emaitzek ez dutela argitzen ikusi diren efektuak erresberatrolak eragin dituen hala ardoan dauden polifenol ezberdinen konbinaketak. Hala ere guztiz identifikatuta eta frogatuta daude erresberatrolak bere eraginak bide ezberdinen bidez egiten dituela, beraz erronka nagusia gizakiak gaixotasun kardiobaskularretatik babestuko dituen dosi eraginkor bat aurkitzea da.

2.2.- Erresberatrola eta minbizia

Erresberatrolarekin egindako ikerketek erakutsitako beste funtzio bat, konposatu honek minbizi mota ezberdinen aurka egiten duena da. Esperimentu ezberdinak minbizi mota ezberdinekin egiteaz gain, ikusi da minbizi aurkako efektuak modu batean baina gehiagotan eman daitezkeela aurkako erreakzio toxikorik gertatu gabe. Hala ere konposatu honen jarduera bide nagusienak ulertu behar dira minbiziaren aurkako farmako bezala erabili ahal izateko (Subramanian eta kol. 2010).

Minbiziaren aurkako funtzioak betetzeko, erresberatrola minbizi zeluletara nola heltzen den jakitea ezinbestekoa da; ikerlariak uste dute zelula barrura difusio sinplez eta garraiatzaileen bidez sartzen dela. Hala ere oraindik identifikatzeko dago zein bide den horretarako erabiltzen dena, eta oraingoz zeluletarako sarbidea gisa enterozitoak eta gibel zelulak hartzen dira kontutan. Zeluletarako sarbidea oraindik identifikatzerik lortu ez denez,

ikerlariek proposatu dute erresberatrolak minbiziaren aurkako efektuak betetzen dituela zelulaz kanpoko itu bati lotzen denean.

Ondorengo lerroetan erresberatrolak funtzio hau betetzeko erabiltzen dituen bide nagusiak aipatzen dira, eta azken ikerketetan egindako aurrerapenak zein diren ere azaltzen da.

a) Promozioa ekiditea: Minbizi zelulek "metabolismoaren transformazioa" izeneko prozesua burutzen dute; mitokondrioetako fosforilazio oxidatiboan sortzen den ATP-a, minbizi zelula berriak ekoizteko erabiliz, makromolekulak sortu beharrean. Minbizi zelulek gainera glukosa gehiago hartzeko gaitasuna garatzen dute (laktato ekoizpen handituarekin batera ezaugarri nagusiak), gainontzeko zelulen aldean abantaila suposatuz gorputzeko edozein zonaldetan hazi ahal izateko.

Indiako unibertsitatean zelulekin egindako ikerketa batean ikusi dute erresberatrolak efektu terapeutikoak izan ditzakeela minbiziaren promozio fasean. Askandar eta kolaboratzaileek, minbizi zelulak erresberatrolarekin tratatu zituzten, ondoren zelula hauen Pirubato Kinasa M2-aren espresioa kuantifikatuz. Lortutako emaitzek erakutsi zuten erresberatrolak PK-M2 aren espresioan eragiten zuela, minbizi zelulek glukosa gutxiago hartuz eta hauen laktato ekoizpena ere murriztuz. Honen eragin zuzen bezala minbizi zelulen metabolismoa oztopatzen da, hauen promozioa mantsotuz.

Ikerketa honetan beraz ondorioztatu zuten (zeluletan) PKM2-a estuki erlazonaturik dagoela minbizien metabolismoarekin / promozioarekin, eta beste alde batetik, erresberatrolaren itua dela.

b) Adjubantea: Beste ikerlari batzuek proposatzen dute erresberatrolak minbiziaren aurkako efektuak izan ditzakeela, erabiltzen diren farmakoekin batera hartuaz adjubante bezala jokatzuz. Gertatzen dena da ordea, tumoreek / minbiziek kimioterapiarekiko erresistentzia garatzen dutela mekanismo ezberdinen bidez eta mekanismo ezberdinak batera erabiliaz.

Hau ekiditeko, ikerlariek proposatzen dute erresberatrola kimioterapiarekin batera hartuta, honen efektuak areagotzea (Subash eta kol. 2011). Alor honetan egindako ikerketek erakusten dute ordea, erresberatrolak kimioterapiarekiko erresistentzia garatu duten tumore zelulak ber-sentsibilizatzen dituen bezala, zenbait tumore zelula kimioterapiarekiko erresistente bihurtu ditzakeela. Gainera, egindako ikerketa ezberdinek ez dituzte animalia modelu esanguratsuak erabili efektu hauek frogatzeko, eta gaur egun oraindik zenbait galdera garrantzitsu geratzen dira erantzunik gabe; kimioterapia eta erresberatrola batera hartzeak zelula osasuntsuentzat toxikotasunik duen edo ez, nola bereizten dituen erresberatrolak zelula osasuntsuak eta tumore zelulak, ea ikusi den kimioterapiarekiko sentikortasuna gizakietan ematen den...

Ikusten daitekenez, oraindik lan asko geratzen da erresberatrola adjubante bezala erabili ahal izateko. Horregatik, etorkizuneko ikerketak kimio sentikortasunaren mekanismoak identifikatzera, erresberatrol – farmako konbinaketa ezberdinak *in-bibo* modelu esanguratsuetan frogatzera eta konbinaketa ezberdinen toxikotasuna neurtzera bideratzen ari dira.

d) Antioxidatzailea: Erresberatrolak duen funtzio antioxidatzailea ere minbiziaren aurkako bide eraginkorra dela uste dute zenbait ikerlarik, batipat larruazaleko minbiziarekin egindako zenbait ikerketetan lortutako emaitzek erakusten duten bezala.

Gauza jakina da zeluletan sortzen diren oxigenoaren forma errektibo eta antioxidatzaileen arteko oreka apurtzen denean, zelularen portaera aldatzen dela. Erresberatrolak ahalmen antioxidatzaile handia izateaz gain, zelulei toxikotasun txikia eragiten die, eta bi ezaugarri horiek interesgarri bihurtzen dute larruazaleko kantzerren tratamendurako (Ndiaye eta kol. 2011). Gainera, ikusi da epidermisan polifenolentzako espezifikoak diren hartzaileak daudela, erresberatrolaren aplikazioa erraztuko luketenak.

Alor honetan Ndiaye eta kolaboratzaileek 2011an egindako ikerketak nabarmentzen dira. Melanoma zelulekin *in-vitro* egindako saioetan ikusi zuten, erresberatrolak, zelula hauetan sortutako oxigenoaren forma errektiboen ekoizpena murrizteaz gain melanoma zelulek zenbait farmakorekiko (temozolomidak) duten sentikortasuna ere handitzen dela. Arratoiekin *in bibo* egindako esperimenduetan berriz ikusi da erresberatrolak larruazala izpi ultramoreetatik babesteaz gain, melanoma zelulen apoptosia eragiten duela (mitokondrioen disfuntzioa eragitearen bidez).

Ikus daitekeen bezala, erresberatrolak minbizia tratatzeko duen ahalmena frogatua dago (zelula zein animaliekin egindako esperimenduetan erakusten duten bezala) eta horretarako dituen bide ezberdinak ere ezagutzen dira dagoeneko. Hala ere, oraindik lan asko geratzen da egiteko konposatu hau modu terapeutikoan erabili ahal izateko minbiziaren tratamenduan edo / eta prebentzioan.

Izan ere, gaur egun ez da zehaztu dosi eraginkor bat zeinek minbiziari aurre egiteko balio duen inongo aurkako efekturik gabe. Gainera, gaur egun erabiltzen diren farmakoekin egin daitezkeen konbinaketak ez dira guztiz ezagutzen. Beraz, nahiz eta oraindik bide luzea geratzen den egiteko, zelula eta animaliekin egindako esperimenduetan lortutako emaitzek erakusten duten bezala, beharrezkoa da erresberatrolean ikertzen jarraitzea.

2.3.- Erresberatrola eta dieta

Gaur egungo gizartean kronikoak diren eta dietarekin erlazioa duten gaixotasunak gero eta ohikoagoak dira, eta gero eta osasun arazo handiagoa suposatzen dute. Hirietako bizimoduak, sukaldean aritzeko denbora faltak, etxetik kanpo jan beharrak... pertsonen elikadura ohiturak

guztiz aldatu ditu; egunetik egunera janari azkarraren / prozesatuen kontsumoa handituaz.

Honek denak, obesitatea, 2. motako diabetesa, hipertentsio arteriala... bezalako gaixotasunen intzidentzia handitzea eragin du. Osasun arazo honi irtenbidea bilatzeko helburuarekin, hainbat farmako / produktu garatu dira, baina lortutako emaitzak ez daude zientifikoki frogatuta (nahiz eta hala ere salmentan jarraitzen duten). Konponbide bat bilatzeko beharrean, landare jatorriko polifenolekin ikertzen hasi zen, hauen artean erresberatrola izanik gehien ikertu denetako bat.

a) Kaloria murrizketa: Mendebaldeko gizartean, adinarekin erlazionatuta dauden gaixotasun kronikoen kasuak hazten doaz gelditu gabe, eta gaur egun egoera honi aurre egiteko ezagutzen den interbentzio bakarra kaloria murrizketarena da (Timmers eta kol. 2011). Izan ere, dietaren kalorien %30-50a murrizten bada, ikusi da stresarekiko erresistentzia handitzeaz gain (Barger eta kol. 2003) insulinarekiko erresistentzia murrizten dela eta gaixotasun kardiobaskularrak izateko arriskua ere txikiagoa dela. Kaloria murrizketa imitatzen duten konposatuak erabiliz, aurrez aipatutako efektuak lor daitezke dietan inongo murrizketarik egin gabe.

Kaloria murrizketaz hitzegiten denean, sirtuinez hitzegin behar da, hauek baitira itu nagusienak. Sirtuinen artean SIRT1-ak adinarekin erlazioa duten osasun arazoetatik babesa ematen du, besteak beste estres oxidatiboa eta minbizia. Hori dela eta, ikerlariak bilatzen ari dira SIRT1-a aktibatu dezaketen konposatuak, babes efektu hau lortu eta zahartze "osasuntsuago" bat bilatzeko asmoz.

Helburu honekin, erresberatrola erabiliz egindako ikerketek, itxaropena sortzen duten emaitzak erakutsi dituzte. Timmers eta kolaboratzaileek 30 egunegiz gizonak obesoei erresberatrola emanaz (plazebo taldea eta 150mg/egun erresberatrol emanaz zitaion taldea) egindako ikerketan lortutako emaitzak dira:

- Plasmako glukosa, insulina eta triglizerido kontzentrazioak baxuagoak ziren erresberatrola hartutako taldean, plazebo taldekoetan baino.
- Erresberatrola hartu zuten taldean, giharretako lipido oxidazioa handitu zen eta gibel barruko lipido metaketa berriz murriztu.
- Mitokondrioei dagokionez, hauen funtzionamendua hobetu zen (nahiz eta kopuru berdina mantendu).

Beraz, ikerketa honetan lortutako ondorioek erakutsi zuten erresberatrola hartzeak osasuntsuak diren obesoen osasun egoera hobetzen duela kaloria murrizketak egingo lukeen moduan.

Animaliekin egindako ikerketen artean, erresberatrola honetan Barger eta kolaboratzaileek saguekin egindakoa aipatzen da. Hauek, saguak 14

hilabetetik 30 hilabetera elikatu zituzten kontrol dieta batekin, erresberatrola zuen dieta batekin (4.9mg erresberatrol/kg/egun) eta kaloria murrizketa dieta batekin.

Ikerketak erakutsi zuen geneen espresio mailan erresberatrol kantitate txikiak kronikoki hartzeak kaloria murrizketa imitatzen zuela, baina ikertu zituzten proteinei dagokionez (GLUT4, AKT, IGF-1) erresberatrolaren eta kaloria murrizketaren efektuak ez zirela berdinak ikusi zuten. Aurkikuntza honek ondorioztatzen du nahiz eta erresberatrolak gene espresio mailan kaloria murrizketa imitatzen duen (adinarekin erlazioa duten zenbait gaixotasunen prebentzioan erabilgarri izan daitekeelarik), etorkizuneko ikerketak gizakietan egitea beharrezkoa dela animalietan lortutako datuak balioztatzeko.

b) Zahartzea: Gizakiak betidanik bilatu du zahartze osasuntsu bat izateko modua; zahartzearekin erlazonatutako gaixotasunak garatzeko arriskua murriztea bizi kalitatea hobetuaz.

Erresberatrola da farmakologikoki zahartzearen prozesuaren aurkako efektuak lortzera gehien urbiltzen den konposatua (Pallás eta kol. 2010). Ikerlariek ikusi dutenez erresberatrolak eta SIRT1-aren aktibatzaileek lortzen duten zahartzearen aurkako efektua ez da ahalmen antioxidatzailearen bidez ematen.

Aipatutako zahartze aurkako efektua lortzeko, erresberatrolak gainontzeko farmakoekin alderatuz zenbait abantaila erakusten ditu: mTOR-aren inhibizioa eragiten du, SIRT1-a aktibatzen du, AMPK eta autofagia handitzen du, hantura aurkako efektuak eta efektu antioxidatzaileak ditu... Honen guztiarengatik, erresberatrola zahartzearen aurkako tratamendurako edo / eta zahartzearen prebentziorako konposatu interesgarria bihurtzen da.

d) Obesitatea: Gainpisua / obesitatea eta hauek eragiten dituzten arazo metabolikoak, mundu mailako osasun arazoa dira, eta azken hamarkadako bilakaera ikusita, epidemia baten aurrean gaudela esaten da (Meydani eta kol. 2010). Osasun arazo honen larritasuna, 2. motako diabetesa garatzen duten haurretan dago; gainpisu / obesitateak + elikadura desegokiak + bizimodu sedentarioak gaixotasun hau adin oso goiztiarretan garatzea eragiten ari da.

Azken bi hamarkadatan landare jatorritik datozen farmakoak (fitokimikoak) garatzen / ikertzen ari dira obesitatea eta honek eragindako gaixotasunen aurkako prebentzio eta tratamendurako duten ahalmenagatik. Hauen artean garrantzi handia dute dietaren bidez hartzen ditugun polifenolak, erresberatrola delarik gehien ikertzen ari direnetako bat.

Erresberatrolak AMPK-a (metabolismo energetikoaren erregulatzailer nagusia) fosforilatu eta aktibatzen duen gaitasunak gantz azidoen erreketara eta glukosa gastua areagotzen ditu, obesitatearen aurkako ahalmena erakutsiz. Ugaztunetan, AMPK-ren aktibazio kronikoa, kaloria murrizketan ikusi da, ugaztunen bizi itxaropena luzatzeko estrategia bezala (Baur eta kol. 2006). Zelulekin egindako ikerketek erakutsi dute gainera, erresberatrolak aktibitate lipolitikoa handitzen duela adipozitoetan cAMP-aren indukzioaren bidez, eta beste alde batetik adipogenesia era inhibitzen duela.

Baur eta kolaboratzaileek saguei dieta hiperkaloriko bat emanaz egindako ikerketak erakusten duen bezala; erresberatrolak (eta honen antzeko molekulak) gehiegizko kaloria ingestioak sortutako kalteak prebenitzeko duen gaitasunak, herreminta baliagarri bihurtzen du energia balantzea erregulatzeko, bizi itxaropena luzatzeko eta osasuna mantentzeko orduan.

Izan ere, ikerketa honetan dieta hiperkalorikoarekin elikatutako saguetan ikusi da pisu aldaketarik eman gabe saguen odoleko glukosa maila, intsulinarekiko sentikortasuna, mitokondrioen funtzioa... hobetu egiten dela. Gainera ikerketa honetan erabilitako erresberatrol dosiak gizaki batek dieta bidez har ditzakeenak dira (22.4 mg/kg/egun), erakutsiaz konposatu honen dosi txikiak kronikoki hartzeak ere efektu desiragarriak sor ditzakeela.

Beraz, aurreko lerroetan azaldutakoarekin ondoriozta daiteke erresberatrolak etorkizunean garrantzi handia hartu dezakeela zenbait osasun arazoren prebentzio eta tratamenduan. Orokorrean ikusten da erresberatrolak osasun egoera mantentzen laguntzen duela gorputz pisua murriztu gabe. Gertakari horrek ahalbideratuko luke erresberatrol suplementazioa pisua galtzeko dieta batean, edota beste patologia batzuen tratamenduan (osatzeko) erabilgarri izatea.

2.4.- Erresberatrola antioxidatzaile gisa

Lan honetako aurreko puntuetan erresberatrolaren ahalmen antioxidatzailea aipatzen den arren, ondorengo lerroetan gehiago sakontzen da.

a) Hantura aurkako funtzioa: Zahartzearen ondorioz, sistema inmunearen asaldadurak sortzen dira, hauen artean nabarmenak direlarik hanturaren bitartekarien ekoizpena handitua egotea. Hauen artean, oxido nitrikoa da nagusienetakoa.

Arazo honi konponbidea emateko, naturalak, ez toxikoak eta eskuragarriak diren konposatuak aurkitzera jo dute alor honetan ematen diren ikerketak. Irizpide hauek betetzen dituen konposatu bat erresberatrola da (pterostilbenoarekin batera). Qureshi eta kolaboratzaileek (2012) zelula eta xaguekin egindako esperimentuetako emaitzek erakusten

du ten bezala, erresberatrola (eta pterostilbenoa) entzimen proteasoma aktibitatea inhibitzeko gai da. Honetaz gain, ikerketa berdinean ikusi da, erresberatrolak LPS-arekin (lipopolisakaridoa) kitzikatutako makrofagoen zitokina hantura eragile eta oxido nitrikoaren ekoizpena ere inhibitzen dela. Hau azaltzeko ikerlari hauek proposatutako mekanismoaren arabera, erresberatrolak NF- κ B-ren aktibazioa inhibitzeko gaitasuna du, eta honek bere aldetik zitokina hantura eragileen ekoizpena eta iNOS (oxido nitriko sintasa induzigarria) geneen espresioa mugatuko du.

Ikerketa hauen emaitzetatik ateratako ondorioek proposatzen dute, erresberatrola bezalako konposatuekin dieta osatzeak zahartzearen ondorioz ematen diren zenbait osasun asaldadura tratatzeko balio dezakeela.

b) Efektu antioxidatzailea: Erresberatrolak antioxidatzaile gisa jokatzeko duen ahalmena (beste polifenoletan bezala) elektroiak emateko ahalmenak definitzen du. Honetaz gain, erresberatrolak antioxidatzaile funtzioa beteko du erradikal askeak deuseztuaz eta antioxidatzaileak diren entzimen aktibitatea faboratuaz.

Lanean zehar aipatu den bezala, erresberatrolak minbizien aurka jarduteko ahalmenaren arrazoietakoa bat da antioxidatzaile moduan jokatzea; honen bidez oxigenoaren forma erreaktiboek DNA kaltetzea ekiditen da.

Hala ere, kontutan izan behar da erresberatrolak (beste antioxidatzaileak bezala) kontzentrazio eta egoera jakinetan oxidazioa faboratzen duela. Beraz, kasu honetan ere argi geratzen da erresberatrola funtzio hauek betetzeko erabili baino lehen, zenbait gauza argitu beharra dagoela oraindik (Alarcón de la Lastra eta kol. 2007).

3) ERRESBERATROLARI BURUZ ORAINDIK IKERTU BEHARREKO GAIAK

Lan honetan zehar azaldu den bezala, erresberatrolak osasunarentzat onuragarriak diren efektuak izan ditzakeen arren, gaur egun oraindik lan asko geratzen da egiteke konposatu honen erabilpen terapeutiko normal batera heltzeko. Ondorengo lerroetan biltzen dira etorkizunean egingo diren ikerketek argitu beharko dituzten zenbait gai.

3.1.- Bioerabilgarritasuna

Definizioz, bioerabilgarritasuna, gorputzera sartzen den konposatu batetik odolera igarotzen den % da; kasu honetan, hartutako erresberatrol totaletik odolera heltzen den kantitatea.

Ikerketa ezberdinetan ikusi da, behin erresberatrola gorputzean sartzen denean, berehala metabolizatzen dela hesteetan. Ondorioz, elikagai ezberdinek duten konposatu honen edukia jakitea baino garrantzitsuagoa da jandakotik odolera zenbat iristen den jakitea.

Gizakietan, aho bidez hartzen den erresberatrola azkar metabolizatzen da, plasmako kontzentrazio handiena hartu ondorengo 30 minututan ematen delarik. Behin hesteetan xurgatzen denean, erresberatrola glukuronido eta sulfato konjugatuak sortuz metabolizatzen da, ondoren hauek berriro hestera jariatuz berriz xurgatuak izateko edo gorotz bidez kanporatzeko. Honen ondorioz, dietaren bidez hartzen den erresberatrola xurgatu ondoren, plasman aurki daitezkeen kontzentrazioak askotan neurtu ahal izateko txikiegiak dira. Hala ere, ikusi da erresberatrolak dituen funtzio biologiko asko kontzentrazio baxutan hartuta ematen direla. Horregatik uste da, erresberatrolaren efektu nagusiak hesteetako ehunetan gertatzen direla, gorputzeko gainontzeko tokietan bigarren mailako efektu bidez eraginez. Teoria honen oinarria, erresberatrolak gorputzean dituen itu ezberdinetan dago.

Dietaren bidez hartzen den erresberatrolari dagokionez, iturri nagusizat ardo beltzaren kontsumoa jotzen dute ikerlari gehienek. Honen inguruan egindako ikerketek ordea erakutsi dute erresberatrolaren metabolizazioa ezberdina dela hartzen den kantitatearen arabera, eta ardo guztietan ere ez dagoela erresberatrol kantitate bera. Gainera, ardo hartzen den otorduaren konposaketak ere eragin zuzena dauka ondoren egiten den erresberatrolaren xurgapen eta metabolismoan. Honen inguruan egindako ikerketa (Vitaglione eta kol. 2005) baten emaitzek erakutsi dute pertsonarteko diferentziak oso handiak direla odolera heltzen den erresberatrol kontzentrazioetan, eta iradokitzen du, erresberatrolak eskaintzen duen gaixotasun kardiobaskularren aurkako babesa, ardoko polifenol ezberdinek eragiten dutela eta ez erresberatrolak bakarrik.

Alor honetan egiten ari diren ikerketen helburu nagusia, erresberatrolak dituen muga farmakozinetikoak eta metabolikoak gainditzea da, horretarako farmakoaren eramaleak, honen banaketa kontrolatzen duten konposatuak... sortzea izan daitekeelarik konponbidea. Hala ere aurrez aipatutako mugak gainditzeko farmako / formulazioak (nanopartikulak, erresberatrola duten liposomak, emultsioak...) asmatzea baino garrantzitsuagoa da erresberatrolaren metabolismoa ulertzea eta toxizitatea zein den jakitea (Delucchi eta kol. 2012). Izan ere, hori dena ezagutzen denean dosi eraginkorrak zehaztu ahalko dira.

3.2.- Dosi eraginkorra

Ikerketa ezberdinetan xaguentzako dosi eraginkorra zehaztu ahal izan den arren, hau gizakietara estrapolatzea ez da lortu. Gaur egungo ikerketak, dosiaren eta efektuaren erlazioa zein den bilatzera jotzen dute, pentsatzen delako konposatu hau kronikoki kontzentrazio baxuetan hartzeak efektua izan dezakeela (dosi altuak modu akutuan hartu beharrean). Gainera, animalietan egindako ikerketek erakutsi dute gaixotasun ezberdinak tratatzeko dosiak ezberdinak direla, eta animalia osasun egoerak ere eragina duela erresberatrolaren funtzionamenduan; ez du berdin eragiten gaixorik dauden animalietan eta osasuntsuetan (Amri eta kol. 2011).

Vang eta kolaboratzaileek (2011) erresberatrolari buruz egindako errebisioan antzeko ondorioak ateratzen dira, eta gaur egun erantzunik ez duten zenbait puntu nabarmendu:

- Erresberatrolaren dosi eraginkorra ez da zehaztu gizakietan egindako esperimenduetan, eta dosi hau ezberdina izango da aztertzen den efektuaren arabera.
- Animaliekin egindako ikerketetan, mg-tik gr-tara doazen dosiak proposatu dira, baina gizakiekin egindako ikerketa gehiago behar dira datu hauek baieztatzeko.
- Gizakietan egindako epe luzeko ikerketak egiten diren arte, elikagaietatik kronikoki hartzen diren erresberatrol kontzentrazioak kontutan hartu behar dira.

3.3.- Tolerantzia eta toxikotasuna

Nutrazeutikoen bidez hartutako erresberatrolaren tolerantzia nahiko handia da, dosi oso altuak hartzean bakarrik ikusi direlarik goragalea, buruko mina eta beherakoa bezalako sintomak. Hala ere, nahiz eta ikusi den erresberatrola akutuki hartzeak odoleko bilirrubina eta potasio kontzentrazioak handitzen dituen (2000mg egunean 2 aldiz hartuta aste betez), erresberatrola kronikoki hartzeak izan ditzakeen efektuak ez dira ikertu.

Beraz, nahiz eta erresberatrolean ikusi den osasuna mantendu zein babesteko potentziala dagoen, oraindik zenbait galdera daude erantzuteko konposatu hau gizakietan erabili baino lehen:

- Zein da erresberatrolaren dosi eraginkorra gizakietan?
- Kontrako efektuak ikusi dira gizakietan erresberatrola hartzen badute?
- Espezie ezberdinetan efektu berdinak gertatzen dira erresberatrola ematen bazaie?

Galdera hauek erantzutea da gaur egun eta etorkizunean egingo diren ikerketen helburua.

ONDORIOAK

Aurreko orrialdeetan zehar azaldu dena erresberatrolaren inguruan egindako ikerketen bilduma txiki bat besterik ez den arren, esan daiteke gaur egun publikatu diren artikuluek ez dutela nahikoa arrazoi ematen erresberatrolaren suplementazioa gomendatzeko (Vang eta kol. 2011).

Izan ere, zelula eta animaliekin egindako hainbat esperimenterik, efektu jakinak lortzeko dosi oso ezberdinen erabilpena proposatzen dute. Hala ere, erresberatrola duten eta balitzko efektu miragarriak dituzten hainbat produktu saltzen dira gaur egun. Gertakari hau benetan kezagarria da; alde batetik ez dagoelako ziurtasun zientifikorik esaten dena baieztatzeko eta bestetik erresberatrol kontzentrazio handiak kronikoki hartzearen arriskuak ez direlako ezagutzen. Farmako miragarrien industria, gero eta gehiago zabaltzen ari da, jendeak baieztapen harrigarri hauek sinesten dituelako (oinarri zientifikorik duten edo ez jakin gabe) eta produktu hauek erraztasunez eskuratu ditzakeelako.

Esan beharra dago gainera, erresberatrolari buruz idatzi diren artikuluek, errebisio eta testuak ez datozela bat esaten dutenarekin; efektu ezberdinak lortzeko aipatzen diren dosien arteko ezberdintasuna oso handia baita. Honek iradokitzen du, erresberatrolaren funtzionamendua dosi txikien eta administrazio kronikoaren bidez egitea izan daitekeela eraginkorra eta ez dosi handiak erabiliz puntualki.

Beraz, gaur egun erresberatrolaren inguruan gero eta gauza gehiago ezagutu arren, oraindik bide luzea geratzen da egiteko konposatu honen erabilpen terapeutikora heltzeko. Etorkizuneko ikerketek, gaur egun erantzunik ez duten galderak argitzera bideratuta egon behar dute. Ondorengo lerroetan, etorkizuneko ikerketek argitu beharko dituzten zenbait puntu zehazten dira (Vang eta kol. 2011):

- Ikerketa klinikoak hasi behar dira erresberatrolak larruazal eta koloneko minbiziengan duen eragina ikusteko.
- Ikerketa klinikoak egin behar dira erresberatrolak dituen onura kardio baskularrak probatzeko.
- Erresberatrolaren formula estandarizatua garatzea eta beste konposatuekin konbinaketak aztertzea.
- Bio markatzaileak identifikatzea (jakiteko erresberatrola zerekin lotzen den).
- Primateekin epe luzean ikerketak egitea.

BIBLIOGRAFIA

Ondorengo lerroetan errebisio hau egiteko erabili diren artikuluzientifikoak agertzen dira.

Alarcón de la Lastra C eta Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochemical Society Transactions* (2007), 35 (5)

Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *Elsevier. Journal of Controlled Release* (2012), 158, 182-193

Askandar MI, Bamezai NKR. Resveratrol Inhibits Cancer Cell Metabolism by Down Regulating Pyruvate Kinase M2 via Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin. *Plos One* (2012), 7 (5)

Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, Wang Y, Raederstorff D, Morrow JD, Leeuwenburgh C, Allison DB, Saupe KW, Cartee GD, Weindruch R, Prolla TA. A Low Dose of Dietary Resveratrol Partially Mimics Caloric Restriction and Retards Aging Parameters in Mice. *Plos One* (2008), 3 (6)

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* (2006), 444, 337-342

Chachay VS, Kirkpatrick CMJ, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol – pills to replace a healthy diet? *British Journal of Clinical Pharmacology* (2011), 72 (1), 27-38

Delucchi F, Berni R, Frati C, Cavalli S, Graiani G, Sala R, Chaponnier C, Gabbiani G, Calani L, Del Rio D, Bocchi L, Lagrasta C, Quaini F, Stilli D. Resveratrol Treatment Reduces Cardiac Progenitor Cell Dysfunction and Prevents Morpho-Functional Ventricular Remodeling in Type-1 Diabetic Rats. *Plos One* (2012), 7 (6)

Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA. Nutraceuticals: Facts and fiction. *Elsevier. Journal of Controlled Release* (2007), 68, 2986-3008

Gupta SC, Kannappan R, Reuter S, Kim JH, Aggarwal BB. Chemosensitization of tumors by resveratrol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2011), 1215, 150-160

Meydani M, Hasan ST. Dietary Polyphenols and Obesity. *Nutrients* (2010), 2, 737-751

Nakata R, Takahashi S, Inoue H. Recent Advances in the Study on Resveratrol. *Biol. Pharm. Bull.* (2012), 35 (3), 273-279

Ndiaye M, Philippe C, Mukhtar H, Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: Promise, prospects, and challenges. *Elsevier. Archives of Biochemistry and Biophysics* (2011), 508, 164-170

Pallás M, Junyent F, Verdager E, Beas-Zarate C, Camins A. Aging control with resveratrol. *Drug discovery today: Therapeutic strategies* (2010), 7 (3-4), 51-56

Qureshi AA, Guan XQ, Reis JC, Papasian CJ, Jabre S, Morrison DC, Qureshi N. Inhibition of nitric oxide and inflammatory cytokines in LPS-stimulated murine macrophages by resveratrol, a potent proteasome inhibitor. *Lipids in Health and Disease* (2012), 11 (76)

Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.* (2011), 55, 1129-1141

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone? *Clinical Biochemistry* (1997), 30 (2), 91-113

Subramanian L, Youssef S, Bhattacharya S, Kenealey J, Polans AS, van Ginkel PR. Resveratrol: Challenges in Translation to the Clinic – A Critical. *Clin Cancer Res* (2010), 16 (24), 5942-5948

Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, van der Krieken S, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MKC, Kunz I, Schrauwen-Hinderling VB, Blaak EE, Auwer J. Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. *Cell metabolism* (2011), 14, 612-622

Timmers S, Auwerx J, Schrauwen P. The journey of resveratrol from yeast to human. *AGING* (2012), 4 (3), 146-158

Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, Das DK, Delmas D, Gottfried C, Lin HY, Ma QY. What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. *Plos One* (2011), 6 (6)

Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G, Ghidini C, Caporaso N, Vescovi PP, Fogliano V, Marchelli R. Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol. Nutr. Food Res* (2005), 49, 495-504

Zamora-Rosa R, Urpi-Sardaa M, Lamuela-Raventosa RM, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Arósd F, Fitó M, Lapetra J, Estruch R, Andres-Lacueva C. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological research* (2012), 65, 615-620

Zarate Sesma J, Orive Arroyo G. Erresberatrola: ardoaren indar terapeutikoa. *Elhuyar aldizkaria* (2008), 244, 47-50