



Review Article

The Role of Resveratrol in Vascular Intima-Media Thickness and Related Factors: A Narrative Review

Shima Abdollahi¹ , Zohreh Sadat Sangsefidi¹ , Omid Toupchian^{1*} 

¹ Assistant Professor, Department of Nutrition Sciences, School of Public Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

*Corresponding author: Omid Toupchian, Department of Nutrition Sciences, School of Public Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran. Email: o.toupchian@gmail.com

DOI: [10.22034/nkums.17.4.1](https://doi.org/10.22034/nkums.17.4.1)

How to Cite this Article:

Abdollahi Sh, Sangsefidi ZS, Omid Toupchian O. The Role of Resveratrol in Vascular Intima-Media Thickness and Related Factors: A Narrative Review. J North Khorasan Univ Med Sci. 2025;17(4): 1-9 DOI: 10.22034/nkums.17.4.1

Received: 19 July 2025

Accepted: 08 September 2025

Keywords:

Atherosclerosis
Carotid Intima-Media
Thickness
Resveratrol

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading causes of death and disability worldwide. Recently, researchers have become interested in identifying nutritional supplements that can improve risk factors for these conditions. Intima-media thickness is recognized as a key risk factor for cardiovascular events. Resveratrol is a polyphenolic compound that has been extensively studied for its anticancer, anti-inflammatory, and anti-aging properties, as well as its potential role in the treatment of chronic diseases. Although studies directly investigating the effect of resveratrol on intima-media thickness are limited, related factors have been investigated in animal and human studies.

Method: This narrative review examines the evidence on the association between resveratrol and factors related to vascular intima-media thickness, and discusses the proposed mechanisms underlying this association.

Results: In general, research indicates that resveratrol reduces intima thickness, potentially by modulating cellular senescence and its antioxidant properties.

Conclusion: No human studies have directly examined the effect of this polyphenol on intima-media thickness, and further studies in this area are recommended.



مروری روایتی بر نقش رزوراترول بر ضخامت لایه انتیما عروق و عوامل مرتبط با آن

شیما عبداللهی^۱، زهره سادات سنگ سفیدی^۱، امید توپچیان^{۱*}

^۱ استادیار، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

* نویسنده مسئول: امید توپچیان، گروه علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران. ایمیل: o.toupchian@gmail.com

DOI: 10.22034/nkums.17.4.1

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۱۷
مقدمه: بیماری‌های قلبی - عروقی از علل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در سراسر جهان هستند به همین دلیل، شناسایی مکمل‌های تغذیه‌ای که بتوانند به بهبود عوامل خطر این بیماری‌ها کمک کنند، مورد توجه محققان قرار گرفته است. ضخامت لایه انتیما عروق کاروتید به عنوان یکی از عوامل خطر حوادث قلبی - عروقی شناخته شده است. رزوراترول نوعی ترکیب پلی‌فنولی است که آثار ضدسرطانی، ضدالتهابی، ضدپیری و عملکرد آن در بیماری‌های مزمن بارها بررسی شده است. اگرچه مطالعاتی که اثر رزوراترول را مستقیماً بر ضخامت لایه انتیما بررسی می‌کنند محدود هستند، عوامل مرتبط با ضخامت لایه انتیما در مطالعات حیوانی و انسانی بررسی شده است.	واژگان کلیدی: آترواسکلووزیس رزوراترول ضخامت انتیما-مدیا کاروتید
روش کار: در این بررسی روایی، درباره شواهد مربوط به اثر رزوراترول در عوامل مرتبط با ضخامت انتیما عروق و مکانیسم‌های پیشنهادی بحث شده است.	
یافته‌ها: به طور کلی، مطالعات نشان داده‌اند رزوراترول احتمالاً از طریق مهار چرخه سلولی و آثار آنتی‌اکسیدانی خود باعث کاهش ضخامت لایه انتیما می‌شود.	
نتیجه‌گیری: مطالعه انسانی‌ای که مستقیماً اثر این پلی‌فنول را بر ضخامت لایه انتیما بررسی کند یافت نشد و مطالعات بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.	

مقدمه

به جدار شریان‌ها نفوذ می‌کنند و چربی‌های اکسیده را می‌بلعند و سلول‌های کفی یا فوم‌سل‌ها را تشکیل می‌دهند که سبب تحریک تکثیر ماکروفاژها و جذب بیشتر لنفوسیت‌های T می‌شوند [۹-۷]. از سوی دیگر، لنفوسیت‌های T به تحریک تکثیر سلول‌های عضله صاف جدار عروق (VSMCs) و تجمع کلاژن منجر می‌شوند که با سختی عروق و حمله قلبی همراه است [۱۰]. در این فرایند، سلول‌های عضله صاف دچار تغییرات فنوتیپی می‌شوند و از حالت تمایز یافته (فاز G0 در سیکل سلولی) به حالت تکثیری، سنتتیک و امبریونیک (فاز S در سیکل سلولی) درمی‌آیند [۱۱]. نتایج اختلالات به وجود آمده سبب افزایش ضخامت انتیما می‌شود که با ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط قوی دارد و ممکن است به شاخص‌های خطر فرامینگهام برای پیش‌بینی خطر بیماری‌های قلبی اضافه شود [۱۲]. ضخامت انتیما با افزایش سن (که خود عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی است) و نیز بیماری‌های مزمن متابولیکی نظیر دیابت و سندرم متابولیک افزایش می‌یابد [۱۴، ۱۳].

روش کار

اخیراً مطالعات حیوانی عنوان کرده‌اند که توقف چرخه سلولی در

سازمان جهانی بهداشت بیماری‌های قلبی - عروقی را یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت جهانی معرفی می‌کند؛ زیرا تخمین زده می‌شود که سالانه ۱۷/۹ میلیون مرگ (۳۲ درصد کل مرگ‌ومیر) در سراسر جهان به دلیل این بیماری‌ها رخ می‌دهد [۱]. از طرفی، پیش‌بینی می‌شود با توجه به افزایش شیوع عوامل خطر نظیر سندرم متابولیک و چاقی، شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی همچنان روند افزایشی داشته باشد [۲]. با توجه به بار سنگین مراقبت‌های بهداشتی، یافتن درمان‌ها و کمک‌درمان‌های جدید برای بهبود مراقبت‌های بهداشتی و همچنین پیشگیری از بیماری‌های قلبی - عروقی ضروری است. رویکردهای اخیر در این زمینه، بسیاری از مواد مغذی و آنتی‌اکسیدان‌های مشتق شده از مواد غذایی را با مزایای بالقوه در بیماری‌های قلبی - عروقی شناسایی کرده‌اند [۳-۵].

مکانیسم بیماری‌زایی غالب در اختلالات عروق بزرگ، آترواسکلووز است که سبب ضخیم شدن جدار شریان‌ها می‌شود [۶]. آترواسکلووز به دلیل التهاب مزمن و آسیب جدار داخلی عروق محیطی یا کرونر قلبی حادث می‌شود. در پاسخ به التهاب و آسیب اندوتلیال، لیپیدهای اکسیده حاصل از ذرات LDL-C در دیواره شریان‌ها رسوب و در مرحله بعد، مونوسیت‌ها

بحث

آثار آنتی اکسیدانی رزوراترول

مطالعات نشان دادند التهاب و افزایش استرس اکسیداتیو در آغاز و پیشرفت آترواسکلروزیس نقش کلیدی دارند [۳۷-۳۵]. رزوراترول به عنوان یک آنتی اکسیدان شناخته شده، می تواند از طریق مهار مسیرهای سیگنال دهی مربوط به NF- κ B و AP-1 از یک سو و کاهش بیان میانجی های ملوکول چسبندۀ عروق-1 (VCAM-1) و ICAM-1 از سوی دیگر، به کاهش استرس اکسیداتیو منجر شود [۳۸]. مکانیسم مهار مسیر سیگنالینگ NF- κ B توسط رزوراترول هنوز کاملاً مشخص نیست، اما یافته های مطالعه Ren و همکارانش نشان داد رزوراترول باعث مهار I κ B کیناز و در نتیجه، مهار فعال سازی NF- κ B می شود [۳۹].

در مطالعه دیگری، که به بررسی مسیرهای سلولی اثر رزوراترول بر مهار NF- κ B پرداخته است، نشان داده شد که رزوراترول فعال سازی NF- κ B و فستایدیل-اینوزیتول ۳-کیناز القا شده توسط اینترلوکین-۱ بتا را از طریق مهار فعال سازی I κ B کیناز و مهار فسفریلاسیون p65 مهار می کند [۴۰]. میانجی های اخیر موجب نفوذ مونوسیت های موجود در جریان خون به داخل بافت چربی و فعال شدن مونوسیت ها و تبدیل آن ها به ماکروفاژها می شوند [۴۱]. در مطالعه ای، کاهش ضخامت انتیما در خرگوش های تغذیه شده با رژیم پرچرب، که رزوراترول دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل، به افزایش سیستم های آنتی اکسیدانی نسبت داده شد [۴۲]. در مطالعه دیگری که مکمل غنی از رزوراترول (دز رزوراترول خالص ۸ میلی گر در روز) به مدت یک سال به افراد با خطر بالای بیماری قلبی - عروقی تجویز شد، سطوح پروتئین واکشنر C (CRP) و فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α) به طور معنی داری کاهش و وضعیت فیبرینولیتیک افراد بهبود یافت [۴۳].

در مطالعه دیگری که روی گروهی از خرگوش ها انجام شد نیز دیده شد زمانی که رژیم با کلسترول بالا همراه با مکمل یاری رزوراترول تجویز شود، پلاک های آترواسکلروزیس کمتری نسبت به رژیم بدون رزوراترول تشکیل می شود و این پیامد ناشی از کاهش CRP و فاکتور رشد عروقی (VEGF) بود [۴۴]. مطالعه دیگری که روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، نشان داد که مکمل یاری روزانه ۱۰۰ میلی گرم رزوراترول، می تواند باعث کاهش فشار خون سیستمیک و دیاستولیک و همچنین کاهش استرس اکسیداتیو شود و در نتیجه، شاخص قلبی - مچ پای (CAVI) نیز کاهش یافت [۴۵].

نقش دیگر رزوراترول خاصیت ضدالتهابی آن است. رزوراترول نه تنها در تنظیم پاسخ شیمیایی لکوسیت ها با تداخل در آزادسازی واسطه های التهابی نقش دارد [۴۶]، بلکه فعالیت سلول های B، T و ماکروفاژها را از طریق مهار تولید، تکثیر و ترشح لنفوکین ها کاهش می دهد [۴۷]. اثر رزوراترول بر کاهش تولید متالوپروتئیناز نیز در مطالعات عنوان شده است [۴۸].

گیرنده های هسته ای

گیرنده های هسته ای با ۴۹ عضو متمایز در ژنوم انسان یکی از بزرگ ترین گروه های فاکتورهای رونویسی هستند [۴۹]. درک اهمیت گیرنده های هسته ای به عنوان تنظیم کننده های اصلی ژن های دخیل در کنترل متابولیسم، سبب جست و جوی گسترده به منظور شناخت لیگاند های

VSMCs می تواند سبب کاهش سطوح هایپرپلازی انتیما شود [۱۶]. [۱۵]. از مهم ترین مکانیسم هایی که به آن توجه شده، اثری است که گیرنده های هسته ای و پروتئین سرکوبگر تومور ۵۳ در تکثیر سلول های عضله صاف جدار انتیما دارند [۱۹-۱۷]. در این مطالعه شواهد مبنی بر اثر رزوراترول در مطالعات سلولی، حیوانی و یا انسانی و عوامل مکانیسم های پیشنهادی ارائه می شود. به منظور یافتن مقالات در این زمینه، پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه های مرتبط با «رزوراترول» و «عروق» از ابتدا تا ۲۳ آگوست ۲۰۲۵ بررسی شدند. مطالعات انسانی، حیوانی یا سلولی، که به بررسی اثر رزوراترول بر ضخامت لایه انتیما یا عوامل مرتبط با آن پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. نهایتاً ۶۶ مقاله مرتبط یافت شد.

یافته ها

رزوراترول (Resveratrol)

رزوراترول (۳، ۴، ۵-تری هیدروکسی استیلبن) اولین بار در سال ۱۹۴۰ از ریشه گیاه خربق سفید (hellebore با نام علمی Veratrum grandiflorum) استخراج شد و بعدها در سال ۱۹۶۳ از ریشه گیاه Polygonum cuspidatum به دست آمد که در طب سنتی ژاپنی و چینی استفاده می شد [۲۰]. بیشتر آثار مفید رزوراترول به خواص آنتی اکسیدانی آن نسبت داده شده است. مطالعات عنوان کرده اند که علاوه بر اثر مستقیم آنتی اکسیدانی، رزوراترول می تواند به افزایش سیستم آنتی اکسیدانی داخل سلول، شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، تیوردوکسین و گلوکاتیون ردوکتاز و پاراکسوناز ۱ منجر شود [۲۵-۲۱].

نتایج بررسی های سلولی نشان داده اند که رزوراترول باعث کاهش فعالیت و مهاجرت پلاکت با کاهش کلسیم داخل سلولی پلاکت، از طریق مهار p38 می شود [۲۶-۲۸]. به علاوه، مطالعه ای عنوان کرد که رزوراترول در مهار HMG-CoA ردوکتاز و کاهش نسبت ApoA1 به ApoB اثراتی مشابه با استاتین ها دارد که با کاهش خطر بیماری های قلبی - عروقی همراه است [۲۸]. در مطالعه ای دیده شد رزوراترول باعث افزایش معنی داری در سطوح لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C)، با این حال، شاخص های قلبی - عروقی دیگر بدون تغییر باقی ماند [۲۹]. در مطالعه دیگری نشان داده شد رزوراترول تکثیر سلول های اندوتلیال شریان ریوی گاو را به صورت وابسته به دز کاهش داد [۳۰]. در بررسی دیگری رزوراترول باعث کاهش معنی دار هیپرپلازی انتیما در خرگوش ها شد و این کاهش با دز بالاتر رزوراترول معنی دار بود [۳۱]. همچنین، رزوراترول می تواند از طریق مهار مکانیسم های سنتز اندوتلین-۱ و گشاد شدن عروق ناشی از نیتریک اکساید و مهار انقباض عضلانی، آثار ضد پرفشاری خون را اعمال کند [۳۲].

در مطالعه دیگری دیده شد چهارده روز مکمل یاری با رزوراترول در خرگوش های مورد مطالعه توانست سبب کاهش معنی داری در هایپرپلازی عضله صاف عروق شود که ناشی از آناستوموز بود [۳۳]. اخیراً نیز مطالعه ای مروری عنوان کرد که مکمل یاری با رزوراترول می تواند به بهبود اتساع عروق و کاهش ملوکول چسبندۀ سلولی-۱ (ICAM-1) منجر شود [۳۴]. در ادامه، به شرح برخی مکانیسم های مرتبط با اثر رزوراترول بر ضخامت لایه انتیما-مدیای عروق می پردازیم.

جدید برای این گیرنده‌ها شد تا به منظور استراتژی‌های راهبردی در پیشگیری یا درمان بیماری‌های شایع نظیر آترواسکلروز، دیابت و چاقی استفاده شوند.

کلوفیبرات یکی از نخستین داروهای کاهنده چربی خون بود که سبب القای تکثیر اندامک‌های سلولی به نام پروکسی‌زوم در جوندگان می‌شد [۵۰]. گیرنده فعال شده توسط کلوفیبرات و چند محرک تکثیر (پرولیفاتور) پروکسی‌زومی دیگر، که وظیفه ترانس‌اکتیواسیون ژن‌های متعدد دخیل در کنترل اکسیداسیون اسیدهای چرب را داشت، کلون شد و به نام گیرنده فعال‌شونده توسط پرولیفاتور پروکسی‌زومی آلفا ($PPAR\alpha$) نام‌گذاری شد [۵۱]. پس از آن، هومولوگ‌های ساختاری $PPAR\alpha$ شناخته شدند و تحت اسامی $PPAR\beta/\delta$ و $PPAR\gamma$ نام‌گذاری شدند [۵۲، ۵۳].

پروتئین‌های سرکوبگر تومور

برخی مطالعات از نقش این پروتئین‌ها بر کاهش ضخامت انتیما حکایت دارند. به این ترتیب که سلول‌های طبیعی و آسیب‌دیده دیواره عروق، که در فاز خاموش چرخه سلولی (G_0) قرار دارند، وارد مرحله G_1 و پس از آن، وارد مرحله همانندسازی DNA (فاز S) می‌شوند. در مرحله G_2 ، سلول برای ورود به میتوز آماده می‌شود و در مرحله M میتوز انجام می‌شود [۶۴]. وقایع پیچیده چرخه سلولی در سلول‌های یوکاریوتی توسط تعدادی CDK کنترل می‌شود [۶۵]. به علاوه پیشرفت چرخه سلولی توسط پروتئین‌های سرکوبگر تومور نیز کنترل می‌شود، تا از تقسیم بیش از حد جلوگیری شود. از این پروتئین‌ها می‌توان به p21، p53 و p16 اشاره کرد [۶۶].

پروتئین ۵۳ اثر خود را در توقف سیکل سلولی از طریق فعال کردن p21 اعمال می‌کند [۶۷]. موتیف دوبخشی موجود در انتهای N-ترمینال p21 به CDK2 متصل است و آن را مهار می‌کند و بنابراین، مانع از فسفریلاسیون رتینوبلاستوما می‌شود و چرخه سلولی در عبور از فاز G_1 به S متوقف می‌شود [۶۸]. مطالعات *in-vivo* و *in-vitro* نشان دادند که افزایش بیان در ژن p21 می‌تواند به مهار تکثیر VSMCs منجر شود [۶۹] و برخی از مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزایش p21 و p53 می‌تواند به طور قابل توجهی ضخامت انتیما را کاهش دهند [۷۰]. برخی مطالعات سلولی دریافتند که رزوراترول از طریق فعال کردن انواعی از پروتئین کینازهای خارج سلولی (extracellular-signal-regulated protein kinases) MAP کیناز و p38 کیناز موجب فسفریلاسیون p53 در محل سرین ۱۵، در نتیجه فعال شدن آن و مهار سیکل سلولی در مرحله G_1 به S می‌شود [۷۱، ۷۲، ۳۰].

نتایج پژوهشی که در سال ۲۰۱۵ به انجام رسید نشان داد که رزوراترول از طریق افزایش در بیان ژن p53 در سلول‌های سرطانی، به افزایش p21 منجر می‌شود [۷۳]. اگرچه در مطالعه‌ای دیده شد که رزوراترول باعث کاهش سطوح p53 و p21 در سلول‌های عضله صاف عروق شد [۷۴]، در بررسی دیگری هیچ اثری از دز پایین رزوراترول بر توقف چرخه سلولی در این سلول‌ها دیده نشد [۷۵]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که رزوراترول به طور معنی‌داری باعث افزایش بیان در ژن p53 و p21 در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود [۷۶].

در مطالعه دیگری نشان داده شد که رزوراترول می‌تواند به تنظیم افزایشی بیان ژن p53 در سلول‌های عضله صاف عروق منجر شود [۷۶]. محققان در بررسی دیگری به این نتیجه دست یافتند که رزوراترول، حتی در دزهای پایین (مقادیری که در مواد غذایی موجود است)، نیز می‌تواند باعث مهار تکثیر سلول‌های عضله صاف عروق شود و این اثر با

مهم‌ترین مکانیسم پیشنهادی در زمینه اثر $PPAR\alpha$ بر کاهش ضخامت لایه انتیما، اثری است که این گیرنده بر افزایش بیان p16 داشته است و سبب فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دست می‌شود. فرضیه پیشنهادی در این مسیر، مهار سیکل سلولی در سلول‌های جدار انتیما مدیا در مرحله گذر از فاز G_1 به فاز S است (G_1/S) که این اثر به افزایش سطوح تومورسایپرسور p16 و کاهش فعالیت آنزیم تلومراز نسبت داده می‌شود [۱۹]. p16 از طریق اتصال به تعدادی کیناز وابسته به سایکلین (CDK4/6) مانع فعالیت کینازی آن و در نتیجه، مهار فسفریلاسیون رتینوبلاستوما و عملکرد E2F می‌شود و چرخه سلولی را متوقف می‌کند [۱۸]. در مدل زنده حیوانی، که جراحی مکانیکی به انتیما کاروتید ایجاد شده بود، کمبود p16 با افزایش تکثیر سلول‌های عضله صاف و هیپرپلازی انتیما مرتبط بوده است و این اثر در موش‌هایی که فاقد $PPAR\alpha$ بوده‌اند، بیشتر از موش‌های طبیعی بوده است [۱۸]. علاوه بر این، درمان موش‌های طبیعی با فنوفیبرات، که لیگاند $PPAR\alpha$ است، به کاهش هیپرپلازی انتیما منجر شده است [۱۸].

برخی مطالعات سلولی از رزوراترول به عنوان آگونیست $PPAR\alpha$ یاد کرده‌اند [۵۵-۵۸]. باین حال، در مطالعه‌ای که روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد، رزوراترول در بیان ژن $PPAR\alpha$ و p16 تأثیر معنی‌دار نداشت [۵۹]، در حالی که برخی دیگر از مطالعات نشان دادند که رزوراترول می‌تواند به PPARs متصل شود و باعث فعال شدن این -گیرنده‌ها شود [۵۵-۵۷]. در مطالعه‌ای گزارش شده که رزوراترول از طریق فعال‌سازی این گیرنده باعث تنظیم ژن‌های مرتبط با اکسیداسیون اسیدهای چرب شده است و آثاری مشابه با فیبرات‌ها اعمال می‌کند [۶۰]. در مطالعه دیگری نوروهای تحت محرومیت اکسیژن در مواجهه با رزوراترول قرار گرفتند و نتایج نشان داد بیان ژن $PPAR\alpha$ افزایش و سطوح ماتریکس متالوپپتیداز-۹ (MMP-9) کاهش یافت [۵۸].

به نظر می‌رسد رزوراترول از طریق فعال‌سازی SIRT-1 (silent information regulator sirtuin-1) و داستیلاسیون PGC-1 α (gamma Peroxisome proliferator-activated receptor) به نظر می‌رسد رزوراترول از طریق فعال‌سازی SIRT-1 (silent information regulator sirtuin-1) و داستیلاسیون PGC-1 α (gamma Peroxisome proliferator-activated receptor)

کاهش سطوح sTWEAK در شرایط التهابی مشخص نیست، با این حال، چند مکانیسم در این زمینه مطرح شده است. چندین مطالعه عنوان کردند که این کاهش می تواند به اتصال به دیوار عروق از طریق گیرنده Fn14 یا افزایش پاکسازی توسط گیرنده CD163 مربوط باشد [۹۱-۹۳].

افزایش CD163 با عمل جاروبگری خود می تواند توجیهی برای کاهش sTWEAK باشد. به همین دلیل، کاهش سطوح سرمی TWEAK و افزایش sCD163 می تواند بیانگر کاهش برداشت کمپلکس هموگلوبین - هاپتوگلوبین، آزادسازی هموگلوبین و القای آثار بالقوه اکسیدانی آن باشد. اخیراً در مطالعات از نسبت sCD163/sTWEAK به عنوان شاخص جدیدی در شدت و پیشرفت بیماری های عروق عنوان شده است [۹۴، ۹۳، ۸۱]. تنها یک مطالعه به بررسی اثر رزوراترول در sCD163/sTWEAK بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است که نشان داد مکمل یاری با رزوراترول به افزایش معنی دار در سطوح sTWEAK و کاهش معنی داری در سطوح سرمی sCD163 منجر شد [۵۹].

نتیجه گیری

بررسی مطالعات قبل نشان می دهد رزوراترول احتمالاً در کاهش التهاب و تکثیر سلول های عضله صاف دیواره عروق و در نتیجه، کاهش ضخامت لایه انتیما مؤثر است. با این حال، مطالعه انسانی که مستقیماً به بررسی اثر رزوراترول بر ضخامت انتیما بپردازد، یافت نشد و پیشنهاد می شود مطالعات آینده در این زمینه به انجام برسد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی به منظور حمایت های خود در پژوهش صمیمانه تشکر می کنند.

ملاحظات اخلاقی

مقاله حاضر مروری بوده است و به کد اخلاق نیازی ندارد.

مشارکت نویسندگان

نفر اول و دوم نسخه اولیه مقاله را تهیه کردند و نویسنده مسئول مقاله را ویرایش و نهایی کرد.

حمایت مالی

این مقاله هیچ گونه کمک مالی ای از سازمان های تأمین مالی در بخش های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

افزایش دوز رزوراترول افزایش یافت [۷۷]. اگرچه مطالعات مختلفی در زمینه اثر رزوراترول در توقف چرخه سلولی به انجام رسیده است و تقریباً توافق همگی بر این اثر در مرحله قبل از فاز M است، با این حال، محل دقیق اثر رزوراترول مشخص نیست [۷۵]. همچنین رزوراترول به فعال شدن Siruints منجر می شود. Siruint ها پروتئین هایی هستند که به داستیلاسیون p53، NF-κB و eNOS منجر می شوند. در نتیجه، پاسخ NF-κB کوتاه تر و فعالیت p53 مهار می شود [۷۹، ۷۸].

اثر رزوراترول بر CD163 و TWEAK

نشانگر تمایزی ۱۶۳ (CD163) پروتئین گلیکوزیله غشایی است که توسط ژن CD163 کد می شود. وزن مولکولی این پروتئین ۱۳۰ کیلودالتون بوده، از ۱۰۴۸ آمینواسید تشکیل شده است و به خانواده گیرنده های جاروبی غنی از سیستمین تیپ B تعلق دارد [۸۰]. به کارگیری مونوسیت ها و تمایز آن ها به ماکروفاژ بر اثر افزایش سطوح سایتوکاین ها، در گسترش زخم های آترومبوتیک نقش کلیدی ایفا می کند. با این حال، براساس شواهد جدید، زیرگونه خاصی از ماکروفاژها، که گیرنده جاروبی CD163 دارند (ماکروفاژهای تیپ ۲)، از طریق جاروب کردن کمپلکس هموگلوبین - هاپتوگلوبین از زخم های بین-پلاکی، در برابر آترواسکلروز نقش محافظتی دارند [۸۱].

اولین بار Chicheportiche و همکارانش در سال ۱۹۹۷ القاگر ضعیف آپوپتوز مرتبط با عامل نکروزی تومور آلفا (TWEAK) را به عنوان عضو جدیدی از خانواده بزرگ TNF معرفی کردند [۸۲]. مطالعات نشان داده اند TWEAK باعث گسترش پاسخ های مختلف سلولی شامل تکثیر، مهاجرت سلولی در پلاک های آترواسکلروز، افزایش بیان متالوپروتئیناز (متالوپروتئیناز باعث تسریع در شکل گیری و پیشرفت پلاک می شود و کنده شدن پلاک از کلاهک فیبری را تسهیل می کند) و در شرایط خاصی باعث آپوپتوز و نکروز می شود [۸۶-۸۳]. TWEAK یک لیگاند برای Fn14 است که یک پروتئین غشایی نوع I، فاکتور القای رشد و کوچک ترین گیرنده از خانواده گیرنده های TNF است [۸۷]. چندین مطالعه عنوان کرده اند که افزایش sTWEAK در اختلال عملکرد سلول های جدار عروق مؤثر است. Lynch و همکارانش بیان کرده اند که sTWEAK نوعی عامل میتوزن برای سلول های جدار عروق است [۸۶]. Harada و همکارانش گزارش کرده اند که sTWEAK تکثیر و مهاجرت سلول های جدار عروق را افزایش می دهد [۸۴]. اگرچه در کمال تعجب مطالعات نشان داده اند که سطوح TWEAK سرم در بیماران مبتلا به پلاک آترواسکلروز در عروق کاروتید [۸۸]، بیماری های عروق کرونری و محیطی [۸۹، ۸۱] و در بیماری های مرتبط با آترواسکلروز مثل دیابت و مرحله آخر بیماری کلیوی [۹۰] کاهش می یابد و ارتباط معکوسی با ضخامت لایه انتیما مدیا در عروق کاروتید در بیماران داشته است [۸۸].

به نظر می رسد sTWEAK علاوه بر Fn14، گیرنده دیگری داشته باشد و اخیراً مشخص شده است که CD163 گیرنده دیگری برای sTWEAK باشد. در واقع ساختار پروتئین sTWEAK مشابه با کمپلکس هموگلوبین-هاپتوگلوبین است و برای اتصال به گیرنده CD163 با این کمپلکس رقابت می کند [۹۱]. اگرچه علت دقیق در

References

- Cardiovascular diseases (CVDs): WHO. 2025. [\[Link\]](#)
- Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The heart of the world. *Glob Heart*. 2024;19(1):11. [\[DOI: 10.5334/gh.1288\]](#) [\[PMID: 38273998\]](#)
- DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. The benefits of omega-3 fats for stabilizing and remodeling atherosclerosis. *Mo Med*. 2020;117(1):65-69. [\[PMID: 32158053\]](#)
- Garcia C, Blesso CN. Antioxidant properties of anthocyanins and their mechanism of action in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:152-66. [\[DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.040\]](#) [\[PMID: 34087429\]](#)
- Carbone F, Liberale L, Libby P, Montecucco F. Vitamin D in atherosclerosis and cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2023;44(23):2078-94. [\[DOI: 10.1093/eurheartj/ehad165\]](#) [\[PMID: 36943351\]](#)
- Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. [\[DOI: 10.1155/2017/7839101\]](#) [\[PMID: 29238721\]](#)
- Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahjri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis*. 2024;15(11):817. [\[DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8\]](#) [\[PMID: 39528464\]](#)
- Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res*. 2009;335(1):191-203. [\[DOI: 10.1007/s00441-008-0678-5\]](#) [\[PMID: 18797930\]](#)
- Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852-66. [\[DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721\]](#) [\[PMID: 24902970\]](#)
- Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-79. [\[DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699\]](#) [\[PMID: 24902971\]](#)
- Fruchart J-C. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):1-8. [\[DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.008\]](#) [\[PMID: 19386311\]](#)
- Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21. [\[DOI: 10.1056/NEJMoa1012592\]](#) [\[PMID: 21774709\]](#)
- Ozguven I, Ersoy B, Ozguven A, Ozkol M, Onur E. Factors affecting carotid intima media thickness predict early atherosclerosis in overweight and obese adolescents. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4(1):e1-e82. [\[DOI: 10.1016/j.orcp.2009.06.003\]](#) [\[PMID: 24345625\]](#)
- Fromm A, Haaland ØA, Naess H, Thomassen L, Waje-Andreassen U. Risk factors and their impact on carotid intima-media thickness in young and middle-aged ischemic stroke patients and controls: the Norwegian stroke in the young study. *BMC Res Notes*. 2014;7:176. [\[DOI: 10.1186/1756-0500-7-176\]](#) [\[PMID: 24669965\]](#)
- Wang Z, Zhang X, Chen S, Wang D, Wu J, Liang T, et al. Lithium chloride inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and alleviates injury-induced neointimal hyperplasia via induction of PGC-1 α . *PLoS one*. 2013;8(1):e55471. [\[DOI: 10.1371/journal.pone.0055471\]](#) [\[PMID: 23383200\]](#)
- Won KJ, Jung SH, Lee C-K, Na HR, Lee KP, Lee D-Y, et al. DJ-1/park7 protects against neointimal formation via the inhibition of vascular smooth muscle cell growth. *Cardiovasc Res*. 2012;97(3):553-61. [\[DOI: 10.1093/cvr/cvs363\]](#) [\[PMID: 23230227\]](#)
- Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol*. 2008;6(12):2853-68. [\[DOI: 10.1371/journal.pbio.0060301\]](#) [\[PMID: 19053174\]](#)
- Gizard F, Amant C, Barbier O, Bellosta S, Robillard R, Percevalet F, et al. PPAR α inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a. *J Clin Invest*. 2005;115(11):3228-38. [\[DOI: 10.1172/JCI22756\]](#) [\[PMID: 16239970\]](#)
- Gizard F, Nomiya T, Zhao Y, Findeisen HM, Heywood EB, Jones KL, et al. The PPAR α /p16INK4a pathway inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by repressing cell cycle-dependent telomerase activation. *Circ Res*. 2008;103(10):1155-63. [\[DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.186205\]](#) [\[PMID: 18818403\]](#)
- Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of ko-j o-kon. (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et zucc.) (In Japanese). *Yakugaku Zasshi*. 1963;83:988-90. [\[PMID: 14089847\]](#)
- Spanier G, Xu H, Xia N, Tobias S, Deng S, Wojnowski L, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol*. 2009;60Suppl4:111-6. [\[PMID: 20083859\]](#)
- Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, et al. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):720-9. [\[DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.004\]](#) [\[PMID: 17664136\]](#)
- Tanno M, Kuno A, Yano T, Miura T, Hisahara S, Ishikawa S, et al. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J Biol Chem*. 2010;285(11):8375-82. [\[DOI: 10.1074/jbc.M109.090266\]](#) [\[PMID: 20089851\]](#)
- Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinskyy N, Xiangmin Z, Olson S, et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(5):H2417-H24. [\[DOI: 10.1152/ajpheart.01258.2006\]](#) [\[PMID: 17220179\]](#)
- Tabatabaie M, Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Clark CC, Karimi-Nazari E, Fallahzadeh H, et al. The effect of resveratrol supplementation on serum levels of asymmetric dimethyl-arginine and paraoxonase 1 activity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind controlled trial. *Phytother Res*. 2020;34(8):2023-31. [\[DOI: 10.1002/ptr.6655\]](#) [\[PMID: 32144833\]](#)
- Shen MY, Hsiao G, Liu CL, Fong TH, Lin KH, Chou DS, et al. Inhibitory mechanisms of resveratrol in platelet activation: pivotal roles of p38 MAPK and NO/cyclic GMP. *Br J Haematol*. 2007;139(3):475-85. [\[DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06788.x\]](#) [\[PMID: 17868048\]](#)
- Szewczuk LM, Forti L, Stivala LA, Penning TM. Resveratrol is a peroxidase-mediated inactivator of COX-1 but not COX-2: a mechanistic approach to the design of COX-1 selective agents. *J Biol Chem*. 2004;279(21):22727-37. [\[DOI: 10.1074/jbc.M314302200\]](#) [\[PMID: 15020596\]](#)
- Cho IJ, Ahn JY, Kim S, Choi MS, Ha TY. Resveratrol attenuates the expression of HMG-CoA reductase mRNA in hamsters. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;367(1):190-4. [\[DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.12.140\]](#) [\[PMID: 18166149\]](#)
- Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Toupchian O, Sheikhha MH, Fallahzadeh H, Rahmiani M, et al. The effect of resveratrol supplementation on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial. *Phytother Res*. 2019;33(12):3153-62. [\[DOI: 10.1002/ptr.6487\]](#) [\[PMID: 31475415\]](#)
- Hsieh T-C, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses cultured bovine pulmonary

- artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res.* 1999;59(11):2596-601. [PMID: 10363980]
31. Zou J, Huang Y, Cao K, Yang G, Yin H, Len J, et al. Effect of resveratrol on intimal hyperplasia after endothelial denudation in an experimental rabbit model. *Life Sci.* 2000;68(2):153-63. [DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00925-5] [PMID: 11191634]
 32. Chan V, Fenning A, Iyer A, Hoey A, Brown L. Resveratrol improves cardiovascular function in DOCA-salt hypertensive rats. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(3):429-36. [DOI: 10.2174/138920111794480552] [PMID: 20874677]
 33. Karaarslan K, Abud B, Albayrak G, Aykut K, Ergür BU, Silistreli E. The effect of resveratrol on intimal hyperplasia and endothelial proliferation of rabbit carotid artery anastomosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20(1):15-20. [DOI: 10.1093/icvts/ivu316] [PMID: 25269652]
 34. Mohammadipour N, Shafiee F, Rostami A, Kahrizi MS, Soleimanpour H, Ghodsi M, et al. Resveratrol supplementation efficiently improves endothelial health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2022;36(9):3529-39. [DOI: 10.1002/ptr.7562] [PMID: 35833325]
 35. Blinc L, Mlinaric M, Battelino T, Groselj U. High-sensitivity C-reactive protein and carotid intima media thickness as markers of subclinical inflammation and atherosclerosis in pediatric patients with hypercholesterolemia. *Molecules.* 2020;25(21):5118. [DOI: 10.3390/molecules25215118] [PMID: 33158028]
 36. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba PJ, Castelnovo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med.* 2008;40(1):21-44. [DOI: 10.1080/07853890701645399] [PMID: 17934910]
 37. Fujikawa T, Kobayashi M, Wagner S, Duarte K, Scherdel P, Heude B, et al. Associations of childhood adiposity with adult intima-media thickness and inflammation: a 20-year longitudinal population-based cohort. *J Hypertens.* 2023;41(3):402-10. [DOI: 10.1097/HJH.0000000000003343] [PMID: 36728849]
 38. Gülçin İ. Antioxidant properties of resveratrol: a structure-activity insight. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2010;11(1):210-18. [DOI: 10.1016/j.jifset.2009.07.002]
 39. Ren Z, Wang L, Cui J, Huo Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013;68(8):689-94. [PMID: 24020126]
 40. Busch F, Mobasheri A, Shayan P, Lueders C, Stahlmann R, Shakibaei M. Resveratrol modulates interleukin-1 β -induced phosphatidylinositol 3-kinase and nuclear factor κ B signaling pathways in human tenocytes. *J Biol Chem.* 2012;287(45):38050-63. [DOI: 10.1074/jbc.M112.377028] [PMID: 22936809]
 41. Fjeldborg K, Christiansen T, Bennetzen M, J Møller H, Pedersen SB, Richelsen B. The macrophage-specific serum marker, soluble CD163, is increased in obesity and reduced after dietary-induced weight loss. *Obesity.* 2013;21(12):2437-43. [DOI: 10.1002/oby.20376] [PMID: 23512476]
 42. Xu L, Wang R, Liu H, Wang J, Mang J, Xu Z. Resveratrol treatment is associated with lipid regulation and inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in rabbits fed a high-fat diet. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020(1):9641582. [DOI: 10.1155/2020/9641582] [PMID: 32595754]
 43. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):356-63. [DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.030] [PMID: 22520621]
 44. Figueira L, González JC. Effect of resveratrol on seric vascular endothelial growth factor concentrations during atherosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(5):209-216. [DOI: 10.1016/j.arteri.2018.04.003] [PMID: 30253861]
 45. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2017;58(4):577-83. [DOI: 10.1536/ihj.16373] [PMID: 28701674]
 46. Yildiz F, Terzi A, Coban S, Celik H, Aksoy N, Bitiren M, et al. Protective effects of resveratrol on small intestines against intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(11):1781-5. [DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05945.x] [PMID: 19780884]
 47. Sharma S, Chopra K, Kulkarni S, Agrewala J. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA4 and CD80 co-stimulatory pathway. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(1):155-63. [DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03257.x] [PMID: 17177975]
 48. Dave M, Attur M, Palmer G, Al-Mussawir HE, Kennish L, Patel J, et al. The antioxidant resveratrol protects against chondrocyte apoptosis via effects on mitochondrial polarization and ATP production. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2786-97. [DOI: 10.1002/art.23799] [PMID: 18759268]
 49. Maglich JM, Sluder A, Guan X, Shi Y, McKee DD, Carrick K, et al. Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila* genomes. *Genome Biol.* 2001;2(8):RESEARCH0029. [DOI: 10.1186/gb2001-2-8-research0029] [PMID: 11532213]
 50. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2003;65(1):261-311. [DOI: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142528] [PMID: 12518001]
 51. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.* 1990;347(6294):645-50. [DOI: 10.1038/347645a0] [PMID: 2129546]
 52. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 1992;68(5):879-87. [DOI: 10.1016/0092-8674(92)90031-7] [PMID: 1312391]
 53. Schmidt A, Endo N, Rutledge SJ, Vogel R, Shinar D, Rodan GA. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. *Mol Endocrinol.* 1992;6(10):1634-41. [DOI: 10.1210/mend.6.10.1333051] [PMID: 1333051]
 54. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebreton M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature.* 1998;393(6687):790-3. [DOI: 10.1038/31701] [PMID: 9655393]
 55. Inoue H, Jiang X-F, Katayama T, Osada S, Umehono K, Namura S. Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. *Neurosci Lett.* 2003;352(3):203-6. [DOI: 10.1016/j.neulet.2003.09.001] [PMID: 14625020]
 56. Qin S, Lu Y, Rodrigues GA. Resveratrol protects RPE cells from sodium iodate by modulating PPAR α and PPAR δ . *Exp Eye Res.* 2014;118:100-8. [DOI: 10.1016/j.exer.2013.11.010] [PMID: 24309288]
 57. Shin SM, Cho JJ, Kim SG. Resveratrol protects mitochondria against oxidative stress through AMP-activated protein kinase-mediated glycogen synthase kinase-3 β inhibition downstream of poly (ADP-ribose) polymerase-LKB1 pathway. *Mol Pharmacol.* 2009;76(4):884-95. [DOI: 10.1124/mol.109.058479] [PMID: 19620254]
 58. Cheng G, Zhang X, Gao D, Jiang X, Dong W. Resveratrol inhibits MMP-9 expression by up-regulating PPAR α expression in an oxygen glucose deprivation-exposed neuron model. *Neurosci Lett.* 2009;451(2):105-8. [DOI: 10.1016/j.neulet.2008.12.045]

- [PMID: 19135132]
59. Toupchian O, Abdollahi S, Salehi-Abargouei A, Heshmati J, Clark CC, Sheikhha MH, et al. The effects of resveratrol supplementation on PPAR α , p16, p53, p21 gene expressions, and sCD163/sTWEAK ratio in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind controlled randomized trial. *Phytother Res*. 2021;35(6):3205-13. [DOI: [10.1002/ptr.7031](https://doi.org/10.1002/ptr.7031)] [PMID: [33580595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580595/)]
 60. Planavila A, Iglesias R, Giral M, Villarroya F. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation. *Cardiovasc Res*. 2010;90(2):276-84. [DOI: [10.1093/cvr/cvq376](https://doi.org/10.1093/cvr/cvq376)] [PMID: [21115502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115502/)]
 61. Shi Y, Li Y, Huang C, Ying L, Xue J, Wu H, et al. Resveratrol enhances HBV replication through activating Sirt1-PGC-1 α -PPAR α pathway. *Sci Rep*. 2016;6:24744. [DOI: [10.1038/srep24744](https://doi.org/10.1038/srep24744)] [PMID: [27098390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098390/)]
 62. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Fréring V, Riou JP, et al. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor- α in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes* 1997;46(8):1319-27. [DOI: [10.2337/diab.46.8.1319](https://doi.org/10.2337/diab.46.8.1319)] [PMID: [9231657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231657/)]
 63. Domínguez-Avila J, González-Aguilar G, Alvarez-Parrilla E, de la Rosa L. Modulation of PPAR expression and activity in response to polyphenolic compounds in high fat diets. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1002. [DOI: [10.3390/ijms17071002](https://doi.org/10.3390/ijms17071002)] [PMID: [27367676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367676/)]
 64. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science*. 1996;274(5293):1664. [DOI: [10.1126/science.274.5293.1664](https://doi.org/10.1126/science.274.5293.1664)] [PMID: [8939848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8939848/)]
 65. Koepp DM, Harper JW, Elledge SJ. How the cyclin became a cyclin: regulated proteolysis in the cell cycle. *Cell*. 1999;97(4):431-4. [DOI: [10.1016/s0092-8674\(00\)80753-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80753-9)] [PMID: [10338207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10338207/)]
 66. Gotoh A, Kao C, Ko S-C, Hamada K, Liu T-J, Chung LW. Cytotoxic Effects of Recombinant Adenovirus p53 and Cell Cycle Regulator Genes (p21 sup WAF1/CIP1 and p16 sup CDKN4) in Human Prostate Cancers. *J Urol*. 1997;158(2):636-41. [PMID: [9224383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224383/)]
 67. Cayrol C, Knibiehler M, Ducommun B. p21 binding to PCNA causes G1 and G2 cell cycle arrest in p53-deficient cells. *Oncogene* 1998;16(3):311-20. [DOI: [10.1038/sj.onc.1201543](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201543)] [PMID: [9467956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9467956/)]
 68. Bennett MR, Macdonald K, Chan S-W, Boyle JJ, Weissberg PL. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 1998;82(6):704-12. [DOI: [10.1161/01.res.82.6.704](https://doi.org/10.1161/01.res.82.6.704)] [PMID: [9546379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546379/)]
 69. Wu G, Cai J, Han Y, Chen J, Huang Z-P, Chen C, et al. LincRNA-p21 regulates neointima formation, vascular smooth muscle cell proliferation, apoptosis, and atherosclerosis by enhancing p53 activity. *Circulation*. 2014;130(17):1452-65. [DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011675)]
 70. Rosso A, Balsamo A, Gambino R, Dentelli P, Falcioni R, Cassader M, et al. p53 Mediates the accelerated onset of senescence of endothelial progenitor cells in diabetes. *J Biol Chem*. 2006;281(7):4339-47. [DOI: [10.1074/jbc.M509293200](https://doi.org/10.1074/jbc.M509293200)] [PMID: [16339764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339764/)]
 71. She Q-B, Bode AM, Ma W-Y, Chen N-Y, Dong Z. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Cancer Res*. 2001;61(4):1604-10. [PMID: [11245472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11245472/)]
 72. Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. *Mutat Res*. 2003;523-524:145-50. [DOI: [10.1016/s0027-5107\(02\)00330-5](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00330-5)] [PMID: [12628512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12628512/)]
 73. Yuan L, Zhang Y, Xia J, Liu B, Zhang Q, Liu J, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest via a p53-independent pathway in A549 cells. *Mol Med Rep*. 2015;11(4):2459-64. [DOI: [10.3892/mmr.2014.3100](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3100)] [PMID: [25515619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515619/)]
 74. Haider UG, Sorescu D, Griendling KK, Vollmar AM, Dirsch VM. Resveratrol increases serine 15-phosphorylated but transcriptionally impaired p53 and induces a reversible DNA replication block in serum-activated vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*. 2003;63(4):925-32. [DOI: [10.1124/mol.63.4.925](https://doi.org/10.1124/mol.63.4.925)] [PMID: [12644594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644594/)]
 75. Poussier B, Cordova AC, Becquemin J-P, Sumpio BE. Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis. *J Vasc Surg*. 2005;42(6):1190-7. [DOI: [10.1016/j.jvs.2005.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.014)] [PMID: [16376213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376213/)]
 76. Mnjoyan ZH, Fujise K. Profound negative regulatory effects by resveratrol on vascular smooth muscle cells: a role of p53-p21WAF1/CIP1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;311(2):546-52. [DOI: [10.1016/j.bbrc.2003.10.023](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.10.023)] [PMID: [14592451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14592451/)]
 77. Aram O, Ballantyne J, Waterhouse AL, Sumpio BE. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1226-32. [DOI: [10.1067/mva.2002.124358](https://doi.org/10.1067/mva.2002.124358)] [PMID: [12042735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042735/)]
 78. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*. 2004;23(12):2369-80. [DOI: [10.1038/sj.emboj.7600244](https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600244)] [PMID: [15152190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152190/)]
 79. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S-I, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2/SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001;107(2):149-59. [DOI: [10.1016/s0092-8674\(01\)00527-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00527-x)] [PMID: [11672523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11672523/)]
 80. Willemsen H, van der Horst I, Nieuwland W, Slart R, Zeebregts C, de Boef E, et al. The diagnostic value of soluble CD163 in patients presenting with chest pain. *Clin Biochem*. 2009;42(16):1662-6. [DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2009.06.028](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.06.028)] [PMID: [19596303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19596303/)]
 81. Moreno JA, Dejouvenel T, Labreuche J, Smadja DM, Dussiot M, Martin-Ventura JL, et al. Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1253-62. [DOI: [10.1161/ATVBAHA.110.203364](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203364)] [PMID: [20299688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299688/)]
 82. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu Y-M, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem*. 1997;272(51):32401-10. [DOI: [10.1074/jbc.272.51.32401](https://doi.org/10.1074/jbc.272.51.32401)] [PMID: [9405449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9405449/)]
 83. Desplat-Jégo S, Varriale S, Creidy R, Terra R, Bernard D, Khrestchatsky M, et al. TWEAK is expressed by glial cells, induces astrocyte proliferation and increases EAE severity. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1):116-23. [DOI: [10.1016/s0165-5728\(02\)00368-5](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00368-5)] [PMID: [12446014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446014/)]
 84. Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K. Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;299(3):488-93. [DOI: [10.1016/s0006-291x\(02\)02670-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02670-0)] [PMID: [12445828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12445828/)]
 85. Jakubowski A, Browning B, Lukashev M, Sizing I, Thompson JS, Benjamin CD, et al. Dual role for TWEAK in angiogenic regulation. *J Cell Sci*. 2002;115(2):267-74. [DOI: [10.1242/jcs.115.2.267](https://doi.org/10.1242/jcs.115.2.267)] [PMID: [11839778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11839778/)]
 86. Lynch CN, Wang YC, Lund JK, Chen Y-W, Leal JA, Wiley SR. TWEAK induces angiogenesis and proliferation of endothelial cells. *J Biol Chem*. 1999;274(13):8455-9. [DOI: [10.1074/jbc.274.13.8455](https://doi.org/10.1074/jbc.274.13.8455)] [PMID: [10085077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10085077/)]
 87. Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, Brown SA, Feng S-LY, Peifley KA, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transmembrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration. *J Biol Chem*. 1999;274(46):33166-76. [DOI: [10.1074/jbc.274.46.33166](https://doi.org/10.1074/jbc.274.46.33166)] [PMID: [10551889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10551889/)]

88. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Orbe J, Páramo JA, Michel J-B, et al. Identification of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) as a possible biomarker of subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):916-22. [DOI: [10.1161/01.ATV.0000258972.10109.ff](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258972.10109.ff)] [PMID: 17272745]
89. Jelić-Ivanović Z, Bujišić N, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J. Circulating sTWEAK improves the prediction of coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2009;42(13):1381-6. [DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2009.06.001](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.06.001)] [PMID: 19505454]
90. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2008;199(2):440-4. [DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.022](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.022)] [PMID: 18054361]
91. Bover LC, Cardó-Vila M, Kuniyasu A, Sun J, Rangel R, Takeya M, et al. A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol.* 2007;178(12):8183-94. [DOI: [10.4049/jimmunol.178.12.8183](https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.12.8183)] [PMID: 17548657]
92. Moreno JA, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Orbe J, Páramo JA, et al. The CD163-expressing macrophages recognize and internalize TWEAK: potential consequences in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):103-10. [DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.033](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.033)] [PMID: 19473660]
93. Urbonaviciene G, Martín-Ventura JL, Lindholt JS, Urbonavicius S, Moreno JA, Egido J, et al. Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):892-9. [DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.016)] [PMID: 21962403]
94. Llauro G, González-Clemente J-M, Maymo-Masip E, Subías D, Vendrell J, Chacón MR. Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: relationship with cardiovascular risk factors. a case-control study. *PloS one.* 2012;7(8):e43919. [DOI: [10.1371/journal.pone.0043919](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043919)] [PMID: 22937125]