

Resveratrole Klinisyen Bakışı

[Resveratrol: A Clinician Point of View]

Sadi Gulec

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji
Anabilim Dalı, 06100 Ankara

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr Sadi GULEC

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
İbn-i Sina Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
Sıhhiye, Ankara
Tel: 0532 453 9727
Fax: 0312 312 5251
E-posta: gulec99@yahoo.com

Kayıt tarihi : 28 Temmuz 2007, Kabul tarihi: 11 Ağustos 2008

[Received: 28 July 2007, Accepted: 11 August 2008]

ÖZET

Resveratrolün oksidatif stresi azalttığı deneysel modellerde gösterilmiştir. Oksidatif stresin azaltılmasının kalp damar hastalığı gelişimini önlemede faydalı olabileceği bilimsel temellere dayalı bir görüştür. Ancak *kanıta dayalı tedavi* yaklaşımı bir molekülün deneysel modellerde başarılı olmasını (bu veriler gözlemsel klinik çalışmalarda doğrulansa bile) bu molekülün rutin klinik kullanımı için yeterli görmemektedir. *Kanıta dayalı tedavi* yaklaşımının felsefesi, faydalı olduğu düşünülen bir molekülün, insanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce, gerçekten faydalı olup olmadığının sert sonlanım noktalı, randomize klinik çalışmalarla test edilmesi gerekliliğidir. Deneysel ve gözlemsel klinik çalışmalar sonucunda kalp damar hastalığından korunmada büyük umut vaat eden E vitamini büyük randomize klinik çalışmalarla test edildiğinde hiçbir faydası gösterilememiş, hatta kalp yetersizliği gelişimini artırabileceği yönünde sonuçlara ulaşılmıştır. Kardiyoloji literatüründe potansiyel faydalarına karşın randomize klinik çalışmalarla plasebodan üstün çıkmayan tedavi yaklaşımlarının sayısı azımsanmayacak düzeydedir.

Resveratrol potansiyel faydalarına karşın farmasötik endüstride *kirli molekül* (dirty molecule) olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni siklooksijenaz, ribonükleotid redüktaz ve DNA polimerazlar gibi çok farklı proteinlerle etkileşim içinde bulunuyor olmasıdır. Bu da resveratrol hakkında bilmediklerimizin, bildiklerimizden fazla olduğunu düşündürmektedir. Resveratrolün potansiyel olumlu etkilerinin kalp krizini önleme, sağ kalımı uzatma gibi klinik faydaya dönüşüp dönüşmeyeceğini anlamanın yolu plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların planlanmasıdır. Bu tip çalışmalar olumlu sonuç vermedikçe resveratrol içeren ilaç veya gıdaların, şifa amaçlı kullanımını önermek yanlış olacaktır.

Anahtar Kelimeler: resveratrol, kanıta dayalı tedavi, randomize klinik çalışma

ABSTRACT

Experimental data suggest that resveratrol, an antioxidant molecule, has beneficial effects on cardiovascular system. Evidence-based medicine (EBM) aims to apply evidence gained from the hard end-point placebo controlled randomized clinical trials to certain parts of medical practice. There have been many molecules, including vitamin E, which were shown to have positive effects in experimental models (that is further supported by observational clinical studies) but failed to show any benefit in hard end-point randomized clinical trials.

Despite its beneficial cardiovascular effects, resveratrol is commonly referred to as a “dirty” molecule in the pharmaceutical industry, meaning that it seems to interact with many different proteins, including cyclooxygenases, ribonucleotide reductase and DNA polymerases. Thus, its activity cannot be resumed in a unique mechanism of action but likely results from various complementary actions of different biochemical pathways.

Randomized clinical trials are needed to test whether positive effects of resveratrol obtained from experimental models would lead to any improvement in cardiovascular outcome. Before getting these results, resveratrol containing drugs or foods should not be recommended as part of a medical treatment.

Key Words: Resveratrol, evidence based medicine, randomized clinical trial

Resveratrole klinisyen bakışı

Bir kalp ve damar hastalıkları uzmanı olarak 'Resveratrol ve kardiyovasküler sistem' başlıklı derlemeyi büyük bir ilgiyle okudum. Genelde uzmanlık dalımla ilgili araştırmaları mümkün olduğu kadar takip etmeye çalışan biri olmama rağmen bu yazıyı okumadan önce resveratrol hakkında bildiğim tek şey kırmızı şarapta bulunduğu ve muhtemelen kalbe faydalı olduğuydu. Vazodilatör, anti-inflamatuvar, sitoprotektif ve antiapoptotik özelliklere sahip doğal bir antioksidan olduğunu biliyordum.

Kalp damar hastalıkları gelişiminde başlangıç aşamasının endotel hasarı olduğunu çok iyi bilmekteyiz. Endotel hasarı denilince ilk akla gelen etken ise kuşkusuz oksidatif strestir. Bu durum kalp krizi ve serebrovasküler olay gibi ölümcül kalp damar hastalıklarından korunmada antioksidanların faydalı olabileceği hipotezinin doğmasına neden olmuştur. Bu açıdan bakıldığında antioksidan özelliğe sahip resveratrol, kalp damar hastalığı gelişimini önlemede faydalı olabilecek polifenolik bir bileşiktir. Aslında resveratrol dışında birçok antioksidan daha vardır ve bunlar arasında en bilinenlerden biri E vitamindir.

Yapılan deneysel çalışmalarda E vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu özellikleri olduğu gözlenmiş (1,2), insanlarda endotel fonksiyonunu düzelttiği (3) gösterilmiştir. Bu veriler kardiyovasküler prognozu olumlu etkileyebileceği yönündeki gözlemsel çalışmalarla da desteklenmiştir (4,5). Bu bulgular sonucunda başta Kuzey Amerika ülkeleri olmak üzere dünya genelinde koruyucu amaçlı E vitamini kullanımı ciddi sayılara ulaşmıştır. Ancak tüm bu olumlu çalışma sonuçlarına rağmen E vitamini, 2000'li yıllara kadar yayımlanan kalp ve damar hastalıklarından korunma kılavuzlarında önerilen tedaviler arasında kendine yer bulamamıştır. Bunun nedeni E vitamininin sağ kalımı artırdığına veya kalp krizi, felç gibi istenmeyen olayları azalttığına dair büyük ölçekli, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışma (RKÇ) bulunmamasıdır. Nihayet 2000'li yılların başlarında yayımlanan ve kardiyoloji camiasında gerçekleştirilen en büyük klinik çalışmalardan olan *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) ve *Heart Protection Study* (HPS) çalışmalarında (6,7) E vitamini ile ilgili merakla beklenen sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda kalp damar hastası olmayan ancak risk faktörlerine sahip 40.000'e yakın birey E vitamini ve plaseboya randomize edilerek ortalama 5-6 yıl kalp damar hastalığı gelişimi açısından takip edilmişlerdir. Sonuçta 5 yıl süreyle düzenli olarak E vitamini kullanmanın, beklenenin aksine, yaşam süresini uzatmadığı, kalp krizi ve serebrovasküler olay gelişimini önlemediği ortaya çıkmıştır (6,7). Hatta HOPE çalışmasında, E vitamini kullananlarda kalp yetersizliği gelişimi anlamlı derecede daha fazla gözlenmiş ve hekimler bu konuda uyarılmıştır. Kalp yetersizliğinin E vitamini alanlarda daha sık geliştiği bulgusu bazı RKÇ'lerin post hoc analizlerinde de doğrulanmıştır (8).

Kardiyoloji alanında çalışan hekimler bilirler ki son 15 yıldır bizim pratiğimize yön veren uygulama *kanıta dayalı tedavi* (*evidence based medicine*) yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın felsefesi, faydalı olduğu düşünülen bir molekülün, insanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce gerçekten faydalı olduğunun büyük ölçekli, sert sonlanım noktalı (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenli ölüm gibi sonlanım noktalarını karşılaştıran) plasebo kontrollü RKÇ'lerle ispat edilmesi gerekliliğidir. Bu RKÇ sonuçlarından yola çıkarak hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı gibi konularda hekimlere yol gösteren tedavi kılavuzları hazırlanır ve ilaçlar için endikasyon tabloları oluşturulur. Bu kılavuzlar yeni klinik çalışma sonuçları doğrultusunda 3-4 yılda bir (eğer tedavi yaklaşımını değiştirecek kadar önemli bir çalışma sonuçlanmışsa daha da erken) güncellenirler.

E vitamini örneği *kanıta dayalı tedavi* yaklaşımının önemini vurgulaması açısından önemlidir. Buna benzer diğer bir örnek homosisteinde yaşanmıştır. Homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler sisteme zararları konusunda sayısız çalışma bulunmaktadır (9,10). Buradan yola çıkılarak homosisteini düşürmek amacıyla folik asit ve B vitamini içeren vitamin komplekslerinin kullanılması ülkemiz ve tüm dünyada büyük popülarite kazanmıştır. Ancak ardı ardına yayımlanan 3 büyük RKÇ'de, (*The Vitamin Intervention for Stroke Prevention* (VISP), Norwegian Vitamin Trial (NORVIT) ve *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study-2* (HOPE-2)) homosisteini bu yolla düşürmenin kalp damar hastalığı gelişimini önlemede en ufak bir fayda sağlamadığı sonucuna ulaşılmıştır (11-13). Bu çalışmalar sonrasında bazı meslektaşlarımız hastalarını tek tek arayarak homosistein düşürücü tedaviyi kesmelerini istemek durumunda kalmışlardır.

Çok çarpıcı bir diğer örnek yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) miktarını arttıran bir molekülle ilgilidir. Çok iyi bildiğimiz gibi HDL kolesterol kalp damar sağlığı açısından son derece olumlu özelliklere sahiptir ve kan düzeyi ne kadar düşük ise kalp damar hastası olma ihtimalimiz o kadar artar. Dolayısıyla HDL'yi yükseltmek son derece önemli bir hedeftir. Ne var ki HDL kolesterolü etkin bir şekilde yükseltecek bir ilaç bulunmamaktadır. Geçtiğimiz yıllarda bu konuda önemli bir gelişme olmuş ve torcetrapib isimli bir molekül keşfedilmiştir. Torcetrapib, kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibisyonu yaparak HDL kolesterolde % 105 gibi inanılmaz bir artış sağlamıştır (14), Kardiyoloji camiasında büyük heyecan uyandıran bu molekülün kardiyovasküler faydalarını ispatlayarak bir an önce kullanıma sunulmasını sağlamak amacıyla *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE) isimli büyük bir RKÇ başlatılmıştır (15). Ancak bu çalışma başladıktan 1 yıl sonra çalışma denetleme komitesi tarafından yapılan ara değerlendirmede, torcetrapibin HDL kolesterolü ciddi derecede yükseltmesine karşın kalp krizine bağlı ölümleri şansla izah

edilemeyecek oranda arttırdığı fark edilmiştir (15). Bu nedenle ILLUMINATE çalışması, denetleme komitesi tarafından, henüz takip süresi dolmadan sonlandırılmış, milyar dolarlar harcanan ve umut saçan bir molekül *kanıta dayalı tedavi* uygulaması sonucunda faydalı olmadığı gibi zararlı olma potansiyeline sahip olması nedeniyle rafa kaldırılmıştır.

Kanıta dayalı tedavi yaklaşımı olmasaydı bizler hala deneysel ve gözlemsel çalışmalarda olumlu sonuç veren antioksidan E vitamini kullanmanın son derece mantıklı olduğu düşüncesiyle hastalarımıza E vitamini veriyor olacaktık. Aynı şekilde HDL'yi yükseltmek iyi olduğu için ve torcetrapib HDL'yi inanılmaz yükselttiği için, özellikle HDL'si düşük hastalarımıza büyük bir inanca torcetrapib yazacaktık. Birkaç yıl sonra hastamızda kalp yetersizliği veya kalp krizine bağlı ölüm gelişirse de bunun verdiğimiz ilaçlar sonucu gelişmiş olabileceği ihtimalini tahmin dahi edemeyecektik.

Evet, *kanıta dayalı tedavi* yaklaşımı ilaçları faydalarından emin olarak kullanmamızı sağlayarak toplum sağlığına çok önemli bir katkı sağladı. Ancak diğer yandan bizleri ilaçların etki mekanizmalarını merak etmeyen; insan vücudunun fizyolojisiyle, biyokimyasıyla; hastalıkların patogeneziyle fazla ilgilenmeyen hekimler haline getirdi diye de düşünüyorum. Sanki sadece tanı koyup, tedavi kılavuzlarında önerilen ilacı uygulayan, merak ve yaratıcılık özelliğini kaybetmiş, ezberci hekimler olmaya başladık. Bu durum hastadan hastaya değişen tedavi koşullarını değerlendirme yeteneğimizi köreltmeye başladı. Örneğin tansiyonu yüksek bir hastaya farklı etki mekanizmalı ilaçları kombine edeceğimize, benzer etki mekanizmalı ilaçları birlikte yazabiliyoruz. Hastalıkların fizyopatolojisini bilmediğimiz için hastalığın gelişim sürecinde karşılaşılabileceklerimizi öngörmeye sıkıntı çekiyoruz. İlaçların etki ettiği sistemin biyokimyasını bilmediğimiz için olası metabolik yan etkileri zaman zaman gözden kaçırıyoruz. Tedavi seçiminde en doğru yaklaşım olan *kanıta dayalı tedavi* uygulamasının *ben sonuca bakarım, gerisiyle ilgilenmem* demek olmadığını yeni yetişen meslektaşlarımıza anlatmamız gerekiyor. Biz klinisyenler, insan fizyolojisini ve biyokimyasını, farmakolojiyi, sadece tıp fakültesinde okunup daha sonra rafa kaldırılan dersler olarak görmemeli, neden-sonuç ilişkisi kurabilmek ve hastalarımızı gerçekten iyi takip ve tedavi edebilmek için bu bilgileri klinik pratikte kullanmamız gerektiğini kabul etmeliyiz.

Diğer yandan biyokimya, fizyoloji ve farmakoloji gibi branşlarda görev yapan bazı meslektaşlarımızın da deneysel modellerden ve moleküllerin etki mekanizmalarından biraz başlarını kaldırıp, laboratuvar ortamında çok iyi tanıdıkları bu moleküllerin -veya tanısal testlerin-, klinik son nokta çalışmalarında nasıl sonuç verdiğini -işe yarayıp yaramadığını- takip etmelerinde büyük fayda olduğunu eklemek isterim. Klinik ve laboratuvar bilimleri ile ilgilenen hekimlerin mesleki gelişimlerinin tek yönlü olmasını engellemek için iki hekim grubunun

beraber çalıştıkları ortamlar oluşturmak, en azından bu farklı grupları bilimsel ortamlarda sık sık bir araya getirmek mutlaka faydalı olacaktır.

Esas konumuz olan resveratrole dönmek gerekirse, kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri olduğunu kabul etmekle birlikte, resveratrolün farmasötik endüstride *kirli (dirty) molekül* olarak sıfatlandırıldığını hatırlatmak isterim (16). Bu sıfatın nedeni resveratrolün siklooksijenaz, ribonükleotid redüktaz ve DNA polimerazlar gibi çok farklı proteinlerle etkileşim içinde bulunuyor olmasıdır. Dolayısıyla resveratrolün değişik biyokimyasal döngülerde küçük büyük roller oynaması son derece muhtemeldir. Bu da resveratrolün sistemik etkileri hakkında bilmediklerimizin, bildiklerimizden çok daha fazla olduğunu öngördürüyor.

Umarım resveratrolün bilmediğimiz etkileri de tıpkı bildiklerimiz gibi olumlu yönde olur. Bunu anlamamanın yolu resveratrolün faydasını test edecek büyük ölçekli plasebo kontrollü RKC'lerin planlanmasıdır. Bu tip çalışmalar olumlu sonuç vermedikçe resveratrol içeren ilaç veya gıdaların, şifa amaçlı kullanımını önermek yanlış olacaktır.

Kaynaklar

- [1] Williams RJ, Motteram JM, Sharp CH, Gallagher PJ. (1992) Dietary vitamin E and the attenuation of early lesion development in modified Watanabe rabbits. *Atherosclerosis* 94:153-159.
- [2] Steiner M. (1991) Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr.* 10:466-473.
- [3] Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT. (2000) Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 36:94-100.
- [4] Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. (1996) Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 334:1156-1162.
- [5] Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 328:1450-1456.
- [6] The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. (2000) Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 342:154-160.
- [7] Heart Protection Collaborative Group. (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 360:23-33.
- [8] Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Nicolosi GL, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. (2006) Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. *J Cardiovasc Med.* 5:347-50.
- [9] Moat SJ, McDowell IF. (2005) Homocysteine and endothelial function in human studies. *Semin Vasc Med.* 2:172-82.
- [10] Wilson KM, Lentz SR. (2005) Mechanisms of the atherogenic effects of elevated homocysteine in experimental models. *Semin Vasc Med.* 2:163-71
- [11] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. (2004) Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to

prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 291:565-75.

- [12] Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. (2006) Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 354:1578-88.
- [13] The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. (2006) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 354:1567-77.
- [14] Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, Cosgrove PG, Sand TM, Wester RT, Williams JA, Perlman ME, Bamberger MJ. (2004) Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24: 490–7
- [15] Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. (2007) Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 357: 2109–22.
- [16] Saiko P., Szakmary A, Jaeger W, Szekeres T. (2008) Resveratrol and its analogs: Defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutation Research*. 658: 68–94