



Pengaruh Fitokimia Resveratrol terhadap Penurunan Kadar HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2): Tinjauan Literatur

Riska Fitriani^{1*}, Dominikus Raditya Atmaka²

¹ Program Studi Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Indonesia

² Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Indonesia

Alamat: Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Sukolilo, Kota Surabaya, Jawa Timur *Korespondensi penulis: riska.fitriani-2021@fkm.unair.ac.id*

Abstract. Type 2 diabetes mellitus is a degenerative disease characterized by increased blood sugar levels due to insulin resistance. Many studies have examined the synergistic effect of nutraceutical supplementation to increase the effectiveness of drug therapy, one of which is resveratrol. However, studies that identify the effect of resveratrol on reducing HbA1c levels in patients with type 2 diabetes mellitus still have many inconsistencies in the reported results. The significance of these effects is based on the dose and timing of the particular intervention. Therefore, a literature review of several studies was carried out to assess the impact of resveratrol in treating type 2 diabetes mellitus through the HbA1c parameter and to explain the appropriate dose and duration of intervention. Articles included in the inclusion criteria are available in English and published within the last 10 years (2014-2024) in electronic databases such as PubMed-Medline, ScienceDirect, and SpringerLink. A literature review was conducted on experimental studies with type 2 diabetes patient subjects. The results of the literature review show that the recommended dose and duration that have the greatest significance in reducing HbA1c are at a dose of 200–500 mg/day for 6 months or >500 mg/day within 3 months. These results provide evidence that the adjusted dose and duration of resveratrol supplementation are very beneficial for the management of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: resveratrol, T2DM, RCT, supplementation

Abstrak. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat resistensi insulin. Banyak studi yang meneliti tentang efek sinergis suplementasi dari nutraceutical untuk meningkatkan efektivitas terapi obat yang salah satunya adalah resveratrol. Namun, penelitian yang mengidentifikasi pengaruh resveratrol untuk menurunkan kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 masih banyak terjadi inkonsistensi terhadap hasil yang dilaporkan. Signifikansi dari pengaruh tersebut didasarkan pada dosis dan waktu intervensi tertentu. Oleh karena itu, dilakukan peninjauan literatur dari beberapa studi untuk menilai dampak resveratrol dalam menanggulangi diabetes melitus tipe 2 melalui parameter HbA1c serta menjelaskan dosis dan lama waktu intervensi yang tepat. Artikel yang termasuk ke dalam kriteria inklusi, di antaranya tersedia dalam bahasa Inggris dan terbit pada rentang waktu 10 tahun terakhir (2014-2024) pada basis data elektronik seperti PubMed-Medline, ScienceDirect, dan SpringerLink. Peninjauan literatur dilakukan pada studi eksperimental dengan subjek pasien diabetes tipe 2. Hasil tinjauan literatur menunjukkan bahwa dosis dan durasi rekomendasi yang memiliki signifikansi penurunan HbA1c paling besar adalah pada dosis 200-500 mg/hari selama 6 bulan atau >500 mg/hari dalam waktu 3 bulan. Hasil tersebut memberikan bukti bahwa suplementasi resveratrol yang disesuaikan dosis dan durasinya sangat bermanfaat bagi pengelolaan pasien dengan diabetes melitus tipe 2.

Kata kunci: resveratrol, DMT 2, HbA1c, RCT, suplementasi

1. LATAR BELAKANG

Komplikasi degeneratif seperti diabetes melitus merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan kematian. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolik kronis dan multifaktorial yang menyebabkan komplikasi serius seperti sindrom metabolik lainnya. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang berkaitan dengan

resistensi insulin dan apoptosis sel β pankreas (Tomita, 2016). Data dari International Diabetes Federation (IDF) tahun 2017 menunjukkan bahwa 415 juta orang dewasa di dunia menderita diabetes melitus tipe 2 dan diperkirakan jumlah ini akan mencapai 600 juta pada tahun 2030 (Guariguata L, et al., 2014). Peningkatan prevalensi ini disebabkan oleh tingginya insiden dan komplikasi yang mengancam populasi global serta berdampak besar pada ekonomi dunia.

Resveratrol, yang termasuk dalam kelompok polifenol, ditemukan dalam sumber nabati seperti anggur merah, kacang-kacangan, teh, dan coklat hitam, memiliki kandungan antioksidan untuk mencegah stres oksidatif dan peradangan kronis, serta bersifat anti-inflamasi yang terkait dengan patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (Delgado et al., 2019 dan Seyyedebrahimi et al., 2018). Berdasarkan penelitian oleh Chen et al. (2018), suplementasi resveratrol meningkatkan kontrol glikemik dengan mengurangi resistensi insulin melalui aktivasi Sirt1, yang meningkatkan sensitivitas insulin (Yonamine et al., 2016). Mekanisme lain dari resveratrol adalah aktivasi AMP-activated Protein Kinase (AMPK), yang mengatur sensitivitas insulin dan sekresi insulin oleh sel β pankreas, sehingga mengontrol kadar gula darah (Hoca et al., 2023). Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa suplementasi resveratrol dalam jangka waktu tertentu dapat menurunkan tingkat HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2.

Secara teoritis, resveratrol memiliki bukti ilmiah yang mendukung kemampuannya mengontrol glikemik dan sensitivitas insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2. Namun, beberapa uji klinis pada manusia melaporkan hasil yang bertentangan dan tidak konsisten, dengan perbedaan signifikansi yang bervariasi berdasarkan dosis dan durasi intervensi. Selain itu, efek samping potensial dan interaksi dengan obat-obatan lain harus dipertimbangkan dalam pemberian suplemen ini. Beberapa penelitian juga menyoroti perlunya studi lebih lanjut untuk memahami mekanisme kerja resveratrol secara rinci dan untuk mengidentifikasi dosis optimal serta durasi suplementasi yang paling efektif. Oleh karena itu, literature review ini disusun untuk menilai penelitian uji coba acak terkontrol (RCT) yang membahas perbandingan efek resveratrol dengan kelompok plasebo/kontrol terhadap homeostasis gula darah melalui parameter HbA1c. Tinjauan literatur ini bertujuan menentukan apakah suplementasi resveratrol dapat mempengaruhi peningkatan sensitivitas insulin yang dapat memodulasi homeostasis glukosa, serta dosis dan durasi pemberian yang paling signifikan terhadap perubahan nilai HbA1c.

Melalui pendekatan ini, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih baik tentang peran resveratrol dalam manajemen diabetes melitus tipe 2. Penelitian lebih lanjut yang dirancang dengan baik, termasuk uji coba dengan populasi yang lebih besar dan beragam,

diperlukan untuk mengonfirmasi temuan awal dan mengatasi inkonsistensi yang ada dalam literatur saat ini. Dengan demikian, hasil dari penelitian-penelitian ini dapat memberikan panduan yang lebih jelas untuk praktik klinis dan berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup pasien diabetes melitus tipe 2 melalui strategi pengelolaan yang lebih efektif dan berbasis bukti.

2. KAJIAN TEORITIS

Fitokimia adalah senyawa alami yang memberikan warna, rasa, dan aroma pada tumbuhan. Senyawa-senyawa ini diyakini berperan besar dalam khasiat pengobatan dan manfaat kesehatan dari tanaman obat (Xie & Du, 2011). Namun, fitokimia juga mencakup senyawa beracun dan berbahaya. Meski penelitian tentang pengembangan senyawa baru untuk mengobati diabetes terus berkembang, prevalensi penyakit ini beserta komplikasinya masih sangat tinggi. Hal ini menunjukkan perlunya kandidat senyawa baru yang lebih efektif. Saat ini, fitokimia dari tumbuhan obat mulai muncul sebagai kandidat obat yang menjanjikan dalam pencegahan dan pengobatan gangguan metabolik seperti hiperglikemia dan dislipidemia. Senyawa-senyawa alami ini memiliki efek hipoglikemik yang signifikan serta peran dalam pencegahan komplikasi vaskular akibat diabetes, dengan tingkat toksisitas dan efek samping yang lebih rendah (He et al., 2016).

Resveratrol adalah senyawa polifenol alami yang termasuk dalam kelompok fitoaleksin dan banyak ditemukan pada tanaman seperti anggur, kacang tanah, plum, dan beberapa jenis kacang-kacangan lainnya. Senyawa ini dikenal memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk sifat antidiabetik, antiinflamasi, antioksidan, dan kardioprotektif (Ghadiri Soufi et al. 2015). Dalam sejumlah penelitian eksperimental, resveratrol menunjukkan efektivitas dalam mengurangi peradangan dan stres oksidatif yang terkait dengan komplikasi diabetes, seperti retinopati diabetik dan penyakit ginjal diabetik. Resveratrol juga mampu memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa serta lipid darah pada model hewan diabetes. Efek perlindungan vaskularnya diperoleh melalui penekanan ekspresi molekul adhesi dan sitokin proinflamasi (Su et al. 2022).

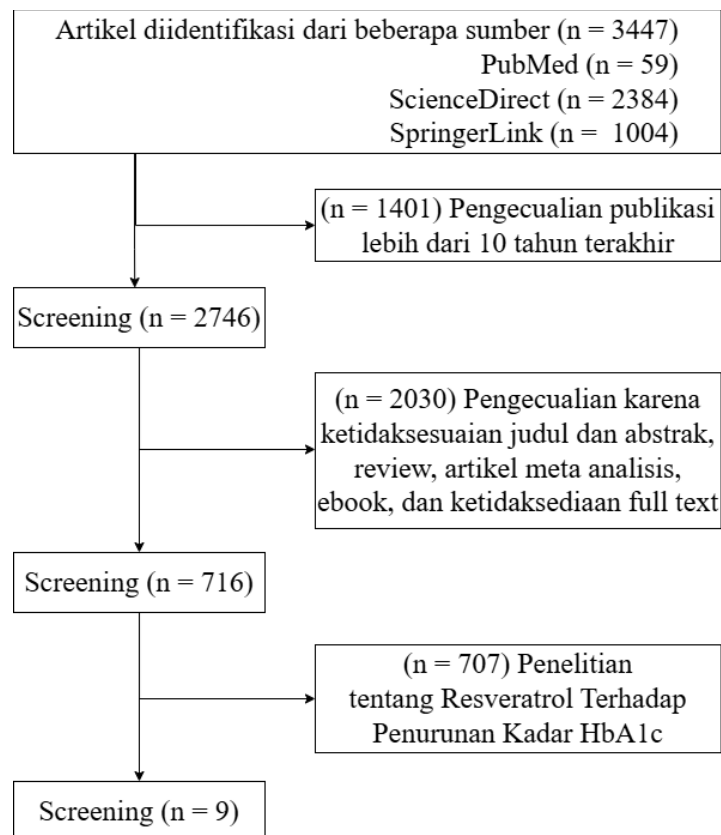
3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *literature review* yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir (2014–2024) dan diambil dari database terkemuka seperti PubMed-Medline, ScienceDirect, dan SpringerLink, dengan filter “*free full text*”. Kriteria inklusi meliputi artikel berbahasa Inggris yang tersedia secara lengkap, menggunakan metode *Randomized Controlled Trials* (RCT), melibatkan pasien dewasa dengan diabetes melitus tipe 2, memiliki kelompok kontrol dan intervensi (resveratrol), durasi pengobatan minimal dua minggu, serta

mencantumkan parameter HbA1c sebagai indikator kontrol gula darah. Sementara itu, studi yang hanya berupa abstrak, tidak tersedia dalam bahasa Inggris, menggunakan desain selain RCT, melibatkan hewan atau subjek sehat, atau tidak membahas HbA1c dikeluarkan dari analisis. Strategi pencarian dilakukan secara cermat menggunakan kombinasi kata kunci “resveratrol”, “diabetes mellitus type 2”, dan “randomized” untuk memastikan hanya studi relevan dan berkualitas tinggi yang dianalisis, sehingga hasil review dapat dijadikan dasar yang andal dalam pengambilan keputusan klinis. Artikel ilmiah yang telah didapatkan kemudian dilakukan pemilihan berdasarkan karakteristik dan kebutuhan penelitian terkait pengaruh resveratrol terhadap kadar HbA1c. Artikel tersebut dipelajari dan dianalisis, dari total 279 artikel ilmiah 5 diantaranya digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 1. Kata Kunci Pencarian Literatur

Database Jurnal	Kata Kunci Pencarian	Jumlah Artikel
PubMed	(Resveratrol) dan (Diabetes Mellitus Type 2) dan (Randomized)	59
ScienceDirect	(Resveratrol) dan (Diabetes Mellitus Type 2) dan (Randomized)	2384
SpringerLink	(Resveratrol) dan (Diabetes Mellitus Type 2) dan (Randomized)	1004



Gambar 1. Prosedur Pemilihan Artikel Penelitian

Tabel 2. Pengaruh Resveratrol Terhadap Penurunan Kadar HbA1c

Desain Studi	Keterangan Sampel	Dosis dan Durasi	Parameter	Hasil	Referensi
RCT <i>double-blind</i>	Subjek penderita DMT2 berusia 57 ± 10 tahun sebanyak 50 orang	100 mg/hari selama 3 bulan	Kadar glukosa dan HbA1c	Perubahan yang tidak signifikan setelah intervensi	Imamura et al. (2017)
RCT <i>double-blind</i>	Subjek penderita DMT2 berusia 50 ± 11 tahun sebanyak 110 orang	200 mg/hari selama 24 minggu (6 bulan)	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c dan HOMA-IR	Penurunan glukosa dan HbA1c yang signifikan ($p < 0,05$). Penurunan insulin dan HOMA-IR yang signifikan ($p = 0,001$)	Mahjabeen et al. (2022)
RCT <i>double-blind</i>	Subjek dengan T2DM berusia 57 ± 9 tahun berjumlah 45 orang	800 mg/hari selama 8 minggu	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c, HOMA-IR	Penurunan kadar glukosa yang signifikan ($p < 0,05$). Tidak ada perubahan signifikan pada HbA1c, kadar insulin, dan HOMA-IR	Khodabandenlhoo dkk. (2018)
RCT <i>double-blind</i>	10 subjek dengan TD2M berusia 56 ± 6 tahun	3 g/hari selama 3 bulan	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c, HOMA-IR	Kecenderungan penurunan HbA1c; tidak ada perubahan signifikan pada HOMA-IR. Tidak ada perubahan kadar glukosa dan insulin	Goh et al. (2014)
RCT <i>double-blind</i>	Subjek dengan T2DM dan albuminuria berusia 57 ± 9 tahun berjumlah 60 orang	500 mg/hari selama 3 bulan	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c dan HOMA-IR	Penurunan kadar glukosa, insulin dan HbA1c yang signifikan ($p < 0,05$). Peningkatan HOMA-IR setelah intervensi	Sattarinezhad et al. (2019)

RCT <i>double-blind</i> <i>cross-over</i>	Subjek penderita DMT2 berusia 64 ± 4 tahun sebanyak 16 orang	150 mg/hari selama 4 minggu	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c	Perubahan yang tidak signifikan setelah intervensi	Timmer et al. (2016)
RCT <i>double-blind</i>	Pasien lanjut usia dengan T2DM sebanyak 238 orang	500 mg/hari selama 6 bulan	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c	Signifikan menurunkan kadar hemoglobin terglikasi/HbA1c dan meningkatkan profil glukosa darah	Ma et al. (2022)
RCT <i>double-blind</i>	46 subjek dengan T2DM berusia 58 ± 6 tahun	800 mg/hari selama 8 minggu	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c dan HOMA-IR	Perubahan tidak signifikan setelah intervensi resveratrol	Seyyedebrahimi et al. (2018)
RCT <i>double-blind</i>	71 subjek penderita DMT2 dan kelebihan berat badan berusia 50 ± 7 tahun	1 g/hari selama 8 minggu	Kadar glukosa dan insulin, HbA1c, HOMA-IR	Penurunan glukosa yang signifikan ($p = 0,03$) dan kadar insulin ($p = 0,02$), peningkatan HOMA-IR ($p = 0,01$). Tidak ada perubahan signifikan pada HbA1c	Abdollahi et al. (2019)

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Resveratrol (RV) telah menunjukkan efek hipoglikemik yang signifikan pada individu dengan diabetes tipe 2 (DMT2) melalui sejumlah mekanisme biokimia. Penelitian telah mengamati bahwa konsumsi resveratrol dapat menurunkan tingkat glukosa, insulin, resistensi insulin (HOMA-IR), dan hemoglobin terglikasi (HbA1c). Penurunan HbA1c ini, yang merupakan indikator penting dari kontrol gula darah jangka panjang, sangat penting dalam manajemen T2DM. Resveratrol diketahui memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat, yang berkontribusi pada efek positif ini. Target molekuler yang terlibat termasuk SIRT1, AMPK, nuclear factor kappa β , dan faktor transkripsi Nrf2, yang semuanya berperan dalam regulasi metabolisme dan sensitivitas insulin (Cao et al., 2018).

Salah satu mekanisme utama di balik efek resveratrol pada kontrol gula darah adalah peningkatan ekspresi GLUT4, transporter glukosa yang bergantung pada insulin, yang

meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel. Aktivasi SIRT1 oleh resveratrol memodulasi berbagai jalur metabolik. Misalnya, SIRT1 mendeasetilasi protein FOXO1 menghambat aktivitasnya dan mencegah apoptosis sel β pankreas. SIRT1 juga mengurangi ekspresi nuclear factor kappa β , yang mengurangi aktivitas marker inflamasi dan stres oksidatif yang bertanggung jawab atas produksi advanced glycation end products (AGE) (Sin et al., 2015). Selain itu, aktivasi AMPK oleh resveratrol mengatur berbagai proses intraseluler seperti metabolisme energi, fungsi mitokondria, dan homeostasis seluler. AMPK yang aktif berkorelasi dengan peningkatan sensitivitas insulin dan perbaikan kerusakan jaringan akibat hiperglikemia. Aktivasi ekspresi FOXO3 oleh resveratrol juga membantu mengurangi produksi reactive oxygen species (ROS) dan meningkatkan regulasi ekspresi mangan superoxide dismutase (MnSOD), enzim penting dalam sistem pertahanan antioksidan tubuh (Sin et al., 2015).

Lebih lanjut, resveratrol menurunkan ekspresi reseptor AGE (RAGE) yang berkontribusi pada resistensi insulin dengan memodifikasi protein reseptornya melalui fosforilasi segmen serin/treonin, yang menyebabkan resistensi insulin. Penurunan produksi dan aktivitas AGE ini memperbaiki sinyal insulin. Selain itu, resveratrol mengaktifkan faktor Nrf2, yang merupakan faktor transkripsi yang mengkoordinasikan aktivasi berbagai gen dalam sistem antioksidan. Aktivasi Nrf2 meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), dan katalase (Sin et al., 2015). Melalui mekanisme-mekanisme ini, resveratrol membantu mengurangi stres oksidatif dan peradangan, memperbaiki sinyal insulin, dan pada akhirnya menurunkan kadar HbA1c, yang mencerminkan kontrol gula darah yang lebih baik pada pasien dengan DMT2.

Berdasarkan data dari sumber literatur yang dikumpulkan dan disajikan pada Tabel 2, efek intervensi resveratrol terhadap penurunan HbA1c dipengaruhi oleh dosis dan lama waktu suplementasi. Dari sembilan literatur, didapatkan hasil penurunan HbA1c yang signifikan setelah diberikan suplementasi resveratrol sebanyak ≥ 200 mg/hari dalam waktu minimal 6 bulan. Semakin rendah dosis yang diberikan, maka memerlukan waktu intervensi yang lebih lama untuk membuahkan perubahan HbA1c yang signifikan. Penelitian dari Imamura et al (2017) merupakan bukti bahwa dosis dan durasi bekerja bersamaan untuk menghasilkan signifikansi penurunan HbA1c. Durasi intervensi berlangsung selama 3 bulan, namun dosis yang diberikan hanya 100 mg. Dosis tersebut termasuk rendah sehingga apabila diberikan dalam durasi yang tidak terlalu panjang, maka tidak ada perubahan yang terjadi atau perubahannya tidak signifikan.

Dosis suplementasi harian sangat mempengaruhi keberhasilan intervensi HbA1c karena berkaitan dengan paruh waktu dan bioavailabilitas resveratrol dalam tubuh. Resveratrol merupakan senyawa yang mudah diserap, tetapi bioavailabilitasnya relatif rendah karena metabolisme dan eliminasi yang cepat. Setelah konsumsi, resveratrol dengan cepat dimetabolisme menjadi berbagai metabolit seperti resveratrol glukuronida dan resveratrol sulfat, yang menyebabkan bioavailabilitas oral hampir nol (Wang & Sang, 2018). Metabolisme yang berlangsung cepat ini menandakan bahwa hanya sedikit resveratrol yang tetap dalam bentuk aktifnya di dalam plasma. Hal ini dapat mengurangi efektivitas keseluruhan dari dosis yang diberikan untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan, termasuk penurunan HbA1c.

Penyerapan dan efektivitas resveratrol juga sangat bergantung pada dosis yang diberikan. Pada dosis yang lebih tinggi, metabolisme resveratrol tetap cepat, tetapi jumlah resveratrol yang cukup dapat bertahan di plasma untuk menghasilkan efek biologis yang signifikan. Penyerapan resveratrol melalui usus kecil terjadi dengan bantuan protein transporter yang bergantung pada adenosin trifosfat (ATP) (Wang & Sang, 2018). Selain itu, kombinasi resveratrol dengan polifenol tanaman lain atau senyawa yang ditemukan dalam anggur merah dapat meningkatkan penyerapan. Namun, diet tinggi lemak dapat mengurangi penyerapan resveratrol sehingga perlu dihindari konsumsinya secara bersamaan (Kemper et al., 2022). Sementara itu, bentuk mikronisasi resveratrol menunjukkan peningkatan signifikan dalam penyerapan (Kemper et al., 2022). Oleh karena itu, untuk mencapai penurunan HbA1c yang efektif, penting untuk mempertimbangkan dosis yang lebih tinggi dan bentuk sediaan yang dapat meningkatkan bioavailabilitas resveratrol.

Keberhasilan intervensi suplementasi resveratrol terhadap penurunan HbA1c juga dipengaruhi secara signifikan oleh durasi suplementasi. HbA1c merupakan parameter yang mencerminkan rata-rata kadar glukosa pada hemoglobin yang memiliki paruh waktu selama tiga bulan, sehingga perubahan pada HbA1c membutuhkan waktu yang cukup lama (Sherwani et al., 2016). Abdollahi et al (2019) menyatakan bahwa meskipun dosis suplementasi resveratrol yang diberikan termasuk tinggi, yaitu 1 g/hari, namun durasi pemberiannya hanya 8 minggu atau 2 bulan. Temuannya menghasilkan tidak ada penurunan yang signifikan termasuk HbA1c. Di sisi lain, penelitian Mahjabeen et al (2022) memberikan dosis intervensi yang hanya sebesar 200 mg/hari, namun dilakukan selama 24 minggu atau 6 bulan. Intervensi tersebut menghasilkan penurunan signifikan pada glukosa darah dan HbA1c. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa dosis dan durasi rekomendasi yang memiliki signifikansi penurunan

HbA1c paling besar adalah pada dosis 200-500 mg/hari selama 6 bulan atau >500 mg/hari dalam waktu 3 bulan.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Resveratrol menunjukkan potensi dalam menurunkan HbA1c pada pasien diabetes tipe 2, tetapi efeknya dipengaruhi oleh dosis dan durasi suplementasi. Dosis harian yang lebih tinggi, khususnya ≥ 200 mg/hari selama minimal 6 bulan, dikaitkan dengan penurunan HbA1c yang signifikan. Dosis suplementasi yang lebih tinggi juga berperan penting, seperti yang terlihat pada studi dengan durasi 3 bulan yang menunjukkan penurunan HbA1c yang signifikan dengan dosis tinggi (1 g/hari). Meskipun resveratrol mudah diserap oleh tubuh, bioavailabilitasnya rendah karena metabolisme dan eliminasi yang cepat. Oleh karena itu, untuk mencapai penurunan HbA1c yang efektif, penting untuk mempertimbangkan dosis yang cukup tinggi dan durasi suplementasi yang memadai.

DAFTAR REFERENSI

- Abdollahi, S., Salehi-Abargouei, A., Toupchian, O., Sheikhha, M. H., Fallahzadeh, H., Rahmanian, M., ... & Mozaffari-Khosravi, H. (2019). The effect of resveratrol supplementation on cardio-metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind controlled trial. *Phytotherapy Research*, 33(12), 3153–3162.
- Bain, S. C., Feher, M., Russell-Jones, D., & Khunti, K. (2016). Management of type 2 diabetes: The current situation and key opportunities to improve care in the UK. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18(12), 1157–1166.
- Cao, M. M., Lu, X., Liu, G. D., Su, Y., Li, Y. B., & Zhou, J. (2018). Resveratrol attenuates type 2 diabetes mellitus by mediating mitochondrial biogenesis and lipid metabolism via Sirtuin type 1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(1), 576–584.
- Chen, S., Zhao, Z., Ke, L., Li, Z., Li, W., Zhang, Z., ... & Zhu, W. (2018). Resveratrol improves glucose uptake in insulin-resistant adipocytes via Sirt1. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 55, 209–218.
- Choudhari, V. P., Gore, K. P., & Pawar, A. T. (2017). Antidiabetic, antihyperlipidemic activities and herb–drug interaction of a polyherbal formulation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8(4), 218–225.
- Delgado, A. M., Issaoui, M., & Chammem, N. (2019). Analysis of main and healthy phenolic compounds in foods. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1356–1364.
- Ghadiri Soufi, F., Arbabi-Aval, E., Rezaei Kanavi, M., & Ahmadi, H. (2015). Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(1), 63–68.

- Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–149.
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: An overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9, 1–12.
- He, L., Wang, H., Gu, C., He, X., Zhao, L., & Tong, X. (2016). Administration of traditional Chinese blood circulation activating drugs for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1081657.
- Hoca, M., Becer, E., & Vatansever, H. S. (2023). The role of resveratrol in diabetes and obesity associated with insulin resistance. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(2), 555–561.
- Imamura, H., Yamaguchi, T., Nagayama, D., Saiki, A., Shirai, K., & Tatsuno, I. (2017). Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Heart Journal*, 58(4), 577–583.
- International Diabetes Federation (IDF). (2017). *IDF diabetes atlas (8th ed.)*. https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
- Kemper, C., Behnam, D., Brothers, S., Wahlestedt, C., Volmar, C. H., Bennett, D., & Hayward, M. (2022). Safety and pharmacokinetics of a highly bioavailable resveratrol preparation (JOTROL™). *AAPS Open*, 8(1), 11.
- Khodabandehloo, H., Seyyedebrahimi, S., Esfahani, E. N., Razi, F., & Meshkani, R. (2018). Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14+ CD16+ monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Research*, 54, 40–51.
- Mahjabeen, W., Khan, D. A., & Mirza, S. A. (2022). Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 66, 102819.
- Mezil, S. A., & Abed, B. A. (2021). Complication of diabetes mellitus. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 1546–1556.
- Movahed, A., Nabipour, I., Louis, X. L., Thandapilly, S. J., Yu, L., Kalantarhormozi, M., ... & Netticadan, T. (2013). Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Seyyedebrahimi, S., Khodabandehloo, H., Nasli Esfahani, E., & Meshkani, R. (2018). The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetologica*, 55, 341–353.

- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker Insights*, 11, BMI-S38440.
- Sin, T. K., Yung, B. Y., & Siu, P. M. (2015). Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: Implications in skeletal muscle aging and insulin resistance. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 35(2), 541–552.
- Su, M., Zhao, W., Xu, S., & Weng, J. (2022). Resveratrol in treating diabetes and its cardiovascular complications: A review of its mechanisms of action. *Antioxidants*, 11(6), 1085.
- Timmers, S., De Ligt, M., Phielix, E., Van De Weijer, T., Hansen, J., Moonen-Kornips, E., ... & Schrauwen, P. (2016). Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 39(12), 2211–2217.
- Tomita, T. (2016). Apoptosis in pancreatic β -islet cells in type 2 diabetes. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(3), 162.
- Wang, P., & Sang, S. (2018). Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. *Biofactors*, 44(1), 16–25.
- Xie, W., & Du, L. (2011). Diabetes is an inflammatory disease: Evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13(4), 289–301.
- Yonamine, C. Y., Pinheiro-Machado, E., Michalani, M. L., Freitas, H. S., Okamoto, M. M., Corrêa-Giannella, M. L., & Machado, U. F. (2016). Resveratrol improves glycemic control in insulin-treated diabetic rats: Participation of the hepatic territory. *Nutrition & Metabolism*, 13, 1–10.