



## EFFECTOS DEL RESVERATROL EN PERIODONTITIS DIABETICA, Revisión sistemática

Maria Camila Rincón Chisco\*, Valentina Salazar Muñoz\*, Claudia Liliana Cabrera Arango\*\* y Isabel Cristina Leal Martínez\*\*\*.

\*Estudiantes del programa de odontología, Universidad Cooperativa De Colombia Villavicencio-Meta.

\*\*Odontóloga, especialista en administración en salud, magister en epidemiología. Profesor Universidad Cooperativa De Colombia, campus Villavicencio. Investigador principal.

\*\*\*Odontóloga, especialista en periodoncia. Profesor Universidad Cooperativa De Colombia, campus Villavicencio, Investigador

### RESUMEN

**Introducción:** El resveratrol es un medicamento nuevo que hasta ahora se inicia a probar en ratas, son pocos los ensayos clínicos en seres humanos, y sus resultados son diversos. El resveratrol (RSV) podría afectar la sensibilidad a la insulina y los niveles de azúcar en la sangre, así como presentar posibles alergias y se advierte que se debe evitar este medicamento en personas con hipersensibilidad a los componentes del resveratrol.

En diversos estudios, se evidenció que el RSV tiene importantes efectos en procesos antioxidantes, tumorales e inflamatorios que benefician el tratamiento de algunas enfermedades como la periodontitis diabética.

**Objetivo:** Analizar la evidencia científica de los efectos del resveratrol en la periodontitis diabética

**Metodología:** Esta revisión se realizó de acuerdo con la declaración PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática soportada con evidencia científica, durante los años 2012-2021, en las bases de datos PUBMED, SCIENCE DIRECT, WILEY

ONLINE LIBRARY, SCIELO y RESEARCHGATE, utilizando los conectores booleanos AND ("Resveratrol" AND "periodontitis") y OR ("Resveratrol, tratamiento enfermedad periodontal" OR "diabetes"). Esta revisión incluyó el idioma inglés y español, con una búsqueda realizada durante 6 meses (de agosto del 2021 a enero del 2022)

**Resultados:** Esta revisión sistemática demostró los efectos del resveratrol, evidenciando su eficacia usándose de manera preventiva y terapéutica. Teniendo efectos favorables en el 95,65% (n=22) de estos artículos y solo en el 4,34% (n=1) de efectos adversos, pero no fue muy significativo.

**Conclusiones:** En la literatura reportada se evidenció que el resveratrol abre posibilidades, dando una oportunidad para su utilización y suplementación considerando los criterios que se necesiten para poder tener una opción eficaz y segura que garantice un tratamiento adecuado en la periodontitis diabética dada a sus mejoras en la modulación del estrés oxidativo y el perfil inflamatorio.

**Palabras clave:** Resveratrol, diabetes mellitus, periodontitis, periodoncia, terapia.

## INTRODUCCION

Las investigaciones sobre las enfermedades humanas han sido posibles gracias al estudio con animales de laboratorio, ya que han permitido conocer más sobre la vida y los seres humanos. En esta revisión sistemática se encontraron artículos sobre la eficacia del resveratrol usándose de manera preventiva y terapéutica disminuyendo la presencia y progresión de la enfermedad periodontal (EP).

Esta revisión sistemática pretendió demostrar los efectos del RSV, ya que ha despertado un gran interés en la comunidad científica debido al amplio espectro de sus efectos biológicos y farmacológicos, como también por su valor nutricional y medicinal. Entre las propiedades de esta sustancia cabe destacar su actividad antiinflamatoria y antioxidante en la periodontitis diabética como una mejor opción de tratamiento disminuyendo la prescripción de antibióticos.

*"El resveratrol (3,5,4 -trihidroxiestilbeno) es un estilbeno polifenólico que se encuentra en el vino tinto, cacahuetes, manzanas, varias verduras y bayas, y otras"* (1). Basados en el caso de la "paradoja francesa" esta nos indica que hay una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares gracias a este compuesto, está paradoja está asociada con el consumo de vino tinto en Francia que contiene naturalmente "dosis terapéuticas" de resveratrol, éste se relaciona con otros beneficios para la salud, como lo fueron los efectos cardioprotectores, actividad antitumoral, y un aumento de la esperanza de vida (2). Según estudios se evidencia

el uso del resveratrol para la profilaxis y tratamiento terapéutico de la EP, basado en sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

La Diabetes mellitus tipo II abarca un grupo de afecciones inflamatorias que afectan a los tejidos de soporte de los dientes. Puede ser limitado a las encías (gingivitis) o puede afectar el hueso alveolar y el ligamento periodontal (periodontitis), causando migración epitelial apical y resorción ósea alveolar (3). Esta inflamación con frecuencia implica una respuesta del hospedador contra la acumulación de biopelícula y en su mayoría es clínicamente asintomática en su fase inicial.

Las consecuencias directas de la EP incluyen sangrado gingival, movilidad dentaria e incluso pérdida, que conduce a afecciones funcionales de cavidad oral, deterioro estético y una afección en la calidad de vida. Además, la EP también está asociada con otras enfermedades sistémicas como: disfunción cardíaca, renal y respiratoria; Artritis Reumatoide; síndrome metabólico; e incluso cáncer. (4) Se estima que la prevalencia de EP en la población mundial supera el 50% de los adultos mayores de 30 años. Aproximadamente el 10% de estos individuos presentan las formas más graves. El crecimiento y el envejecimiento han contribuido a un aumento de los casos de periodontitis grave, generando un problema de salud pública universal (5).

Se conoce que la higiene bucal adecuada y el cuidado dental regular, incluyendo el raspaje y alisado radicular, son procedimientos terapéuticos que se emplean en la práctica dental. Problema de investigación: El resveratrol es un medicamento nuevo que se inicia apenas a probar en animales, específicamente en ratas, son pocos los ensayos clínicos en pacientes, y sus resultados son diversos, pues en cada estudio se muestran diferentes versiones, en donde algunos, los efectos son buenos, en otros no son tan relevantes y otros hablan acerca de algunos efectos adversos, donde el resveratrol podría afectar la sensibilidad a la insulina y los niveles de azúcar en la sangre, o que se podrían presentar posibles alergias y se advierte de evitar este medicamento a personas con hipersensibilidad al resveratrol, las uvas, el vino tinto o los polifenoles del vino tinto (6). Sin embargo, la investigación limitada en los seres humanos sugiere que el resveratrol podría ser seguro, ya que se encuentra comúnmente en los alimentos y las bebidas.

En general, algunos estudios han descubierto que el resveratrol es bien tolerado y que son leves los efectos secundarios (7). De la misma manera se evidencia una disminución de la profundidad de la bolsa en pacientes diabéticos con periodontitis crónica y efectos en el control de los niveles de insulina en sangre. Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, se hace evidente que hay diversidad de información acerca del resveratrol y sus efectos terapéuticos, tanto en la enfermedad periodontal, la diabetes como en la salud general. Por lo tanto: El

objetivo de este estudio es investigar los efectos de la administración de resveratrol en la periodontitis diabética.

## METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda sistemática durante 6 meses (de agosto del 2021 a enero del 2022), de artículos científicos escritos en idioma inglés y español, reportados en bases de datos electrónicas como PUBMED, SCIENCE DIRECT, WILEY ONLINE LIBRARY, SCIELO y RESEARCHGATE.

**Búsqueda:** Se utilizaron palabras claves (resveratrol, diabetes mellitus, periodontitis, periodoncia, terapia), así como los conectores booleanos: AND (“Resveratrol” AND “periodontitis”) y OR (“Resveratrol, tratamiento enfermedad periodontal” OR “diabetes”).

**Tabla 2. Combinaciones en bases de datos**

Base de datos en la que se realiza la búsqueda	Palabras Clave	Operador booleano	Combinación de búsqueda	Número de resultados
Pubmed	Resveratrol-periodontitis	and	Periodontitis and resveratrol	73
Pubmed	Resveratrol-diabetes	and	Resveratrol and diabetes	43
Pubmed	Resveratrol- gingival inflammation	and	Resveratrol and gingival inflammation	7
Science Direct	Resveratrol-periodontitis-Citoquinas	and	Resveratrol and periodontitis	85
Science Direct	Resveratrol - Ligamento periodontal	and	Resveratrol and periodontal ligament	85
Science Direct	Resveratrol - Diabetic	and	Resveratrol and diabetic	2212
Wiley Online Library	Resveratrol - patogenos periodontales	and	Resveratrol and periodontitis	2
Scielo	Resveratrol – periodontitis	and	Resveratrol and periodontitis	1
Science Direct	Resveratrol- treatment periodontal disease- diabetes	or	Resveratrol, treatment periodontal disease or diabetes	31
Researchgate	Resveratrol- periodontal disease	and	Resveratrol and treatment periodontal disease	14
Wiley Online Library	Resveratrol- periodontal disease- Porphyromonas gingivalis	or	Resveratrol, periodontal disease or Porphyromonas gingivalis	1

Fuente: propia de los investigadores

**Criterios de inclusión:** Estudios en periodontitis diabética tipo II, estudios donde se administre resveratrol, estudios con análisis in vivo e in vitro, ensayos clínicos, artículos publicados entre 2012-2021, artículos en inglés y español.

**Criterios de exclusión:** Estudios con fecha de publicación anterior al 2012, que incluyeran pacientes en estado de embarazo o lactancia y estudios que incluyeran personas medicadas con inmunosupresores.

**Selección de artículos:** Se hizo un análisis teniendo presente los datos de: año de publicación, publicaciones en idioma español e inglés título del artículo, objetivo del artículo, palabras claves, resultados, y conclusiones, de igual manera estos datos se tuvieron como base con el fin de determinar los efectos del resveratrol en la periodontitis diabética.

**Extracción de datos:** Se realizó por los estudiantes investigadores de forma independiente. Se tuvo en cuenta: título, fecha de publicación, objetivo, palabras clave, resultados y conclusiones. Posteriormente, uno de los asesores del trabajo realizaba el proceso de verificación de la selección de artículos y de la extracción de la información, así como la valoración de los tipos de estudio y nivel de evidencia.

**Riesgo de sesgo:** Durante la etapa de análisis e interpretación: Una vez se dispone de los datos recopilados, se procede al análisis de estos. En esta fase se puede presentar un sesgo de información dado que son fuentes secundarias, así como errores sistemáticos por transcripción incorrecta de la información a la base de datos.

Para evaluar la calidad y riesgo de sesgo de los artículos se utilizó el instrumento: de evaluación crítica de Joanna Briggs Institute (JBI) <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>; para cada tipo de estudio se evaluó la calidad con una matriz de epidemiológicos transversales, la cual contuvo once (11) preguntas para la evaluación crítica de revisiones sistemáticas, trece (13) preguntas para ensayos controlados aleatorizados, nueve (9) para estudios cuasi-experimentales, seis (6) preguntas para artículos de texto y opinión y once (11) preguntas para artículos de estudios de cohorte, donde los evaluadores podían calificar cada ítem en cuatro opciones (verde: sí), (rojo: no), (azul: poco claro) y (gris: no aplica), lo cual se computó para hacer una valoración de la calidad de cada estudio, pudiendo obtener calificaciones de riesgo de sesgo alta, media o baja. Este nivel de riesgo fue verificado y avalado por los asesores.

**Tabla 2. Estudio de reporte de casos para revisión sistemática**

LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE JBI PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y SÍNTESIS DE INVESTIGACIÓN											
PREGUNTAS											
	1. ¿La pregunta de revisión está clara y explícitamente formulada?	2. ¿Los criterios de inclusión fueron apropiados para la pregunta de revisión?	3. ¿La estrategia de búsqueda fue adecuada?	4. ¿Fueron adecuadas las fuentes y los recursos utilizados para la búsqueda de estudios?	5. ¿Fueron adecuados los criterios de valoración de los estudios?	6. ¿La evaluación crítica fue realizada por dos o más revisores de forma independiente?	7. ¿Hubo métodos para minimizar los errores en la extracción de datos?	8. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los estudios?	9. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	10. ¿Las recomendaciones de políticas y/o prácticas fueron apoyadas por los datos informados?	11. ¿Fueron apropiadas las directivas específicas para nuevas investigaciones?
AUTORES											
Eric Francelino Andrade, Débora Ribeiro Orlando, Amanda Melo Sant'Anna Araújo, James Newton Bizetto Meira de Andrade, Diana Vilela Azzi, Renato Ribeiro de Lima, Adalfredo Rocha Lobo-Júnior y Luciano José Pereira (2019)											
Kelen Shirley Diaz Costilla (2020)											
C. Carpené, a, b, S. Gómez-ZoritaB, S. Deleruyelleun, by MA Carpené (2015)											
Alfonso Varela-López, Pedro Bullón, Francesca Giampieri, José L Quiles (2015)											

Fuente: propia de investigadoras de acuerdo con las herramientas de evaluación crítica de JBI <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

**Tabla 3. Estudio de reporte para ensayos controlados aleatorizados.**

LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE JBI PARA ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS														
PREGUNTAS	1. ¿Se utilizó una aleatorización real para la asignación de los participantes a los grupos de tratamiento?	2. ¿Se ocultó la asignación a los grupos de tratamiento?	3. ¿Los grupos de tratamiento eran similares al inicio?	4. ¿Estaban los participantes cegados a la asignación del tratamiento?	5. ¿Estaban los que administraban el tratamiento cegados a la asignación del tratamiento?	6. ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento?	7. ¿Se trató de forma idéntica a los grupos de tratamiento aparte de la intervención de interés?	8. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	9. ¿Se analizaron los participantes en los grupos a los que fueron asignados al azar?	10. ¿Se midieron los resultados de la misma manera para los grupos de tratamiento?	11. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	12. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	13. ¿Fue apropiado el diseño del ensayo y se tuvo en cuenta cualquier desviación del diseño estándar del ECA (aleatorización individual, grupos paralelos) en la realización y el análisis del ensayo?	
AUTORES														
Ahmad Zare Javid, Razie Hormoznejad, Hojat Allah Yousefimanesh, Mehmoosh Zakerkish, Mohammad Hosein Haghighizadeh, Parvin Dehghan and Maryam Ravanbakhsh (2017)														
Malak Yousef Mohamed Shoukheba, Soheir Elsayed Elkholy (2020)														
Ahmad Zare Javid, Razie Hormoznejad, Hojatollah Yousefimanesh, Mehmoosh Zakerkish (2019)														

Fuente: propia de investigadoras de acuerdo con las herramientas de evaluación crítica de JBI <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

**Tabla 4. Estudio de reporte para estudios cuasi-experimentales.**

LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE JBI PARA ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES									
PREGUNTAS	1. ¿Está claro en el estudio cuál es la 'causa' y cuál es el 'efecto' (es decir, no hay confusión sobre qué variable viene primero)?	2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en alguna comparación?	3. ¿Se incluyeron los participantes en alguna comparación que recibiera un tratamiento/cuidado similar, aparte de la exposición o intervención de interés?	4. ¿Había un grupo de control?	5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado antes y después de la intervención/exposición?	6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	7. ¿Los resultados de los participantes incluidos en alguna comparación se midieron de la misma manera?	8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	9. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?
AUTORES									
Adele Chimento, Francesca De Amicis, Rosa Sirianni, Maria Stefania Sinicropi, Francesco Puoci, Ivan Casaburi, Carmela Saturnino and Vincenzo Pezzi (2019)									
Rizzo Antonietta, Bevilacqua Nazario, Guida Luigi, Annunziata Marco, Romano Carratelli Caterina y, Paolillo Rossella (2012)									
Špela Zupancic a, Saša Baumgartner a, Zoran Lavric a, Milán Petelin b, Julijana Kristl (2015)									
Hyun-Joo Park, SeongKyoon Jeong, Su-Ryun Kim, Soo-Kyung Bae, Woo-Sik Kim, Seong-Deok Jin, Tae Hyeon Koo, Hye-Ock Jang, Il Yun, Kyu-Won Kim, and Moon-Kyoung Bae. (2009)									
Amel Ben Lagha, Elisoa Andrian, Daniel Grenier (2019)									
Manohar S. Kugaji y colaboradores. (2019)									



Amel Ben Lagha, Sabine Groeger, Joerg Meyle and Daniel Grenier. (2018)									
"Minoo Shahidi, Farzaneh Vaziri, Ahmad Haerian, Amir Farzanegan, Soudeh Jafari, Roya Sharifi, Fatemeh Sadeghi Shirazi " (2017)									
Amel Ben Lagha, Elisoa Andrian, Daniel Grenier (2019)									
Junyu Shi, Yi Zhang, Xiaomeng Zhang, Ruiying Chen, Jianxu Wei, Jiazhen Hou, Bing Wang, Hongchang Lai, Yongzhuo Huang (2021)									
Magdalena Paczkowska, Walendowska, Jakub Dvořák, Natalia Rosiak, Ewa Tykarska, Emilia Szymańska, Katarzyna Winnicka, Marek A Ruchała, Judyta Cielecka-Piontek (2021)									
Pedro Lennon Sáenz Chávez, Lourdes Garza Ocañas, Christian Tadeo Badillo Castañeda, Eduardo Javier Tamez de la O, Jesús Triana Verástegui (2014)									
junyu shi, Yi Zhang, Xiaomeng Zhang, Ruiying Chen, Jianxu Wei, Jiazhen Hou, BingWang, Hongchang Lai y Yongzhuo Huangm (2021)									

Fuente: propia de investigadoras de acuerdo con las herramientas de evaluación crítica de JBI <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

**Tabla 5. Estudio de reporte para artículos de texto y opinión.**

LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE JBI PARA ARTÍCULOS DE TEXTO Y DE OPINIÓN						
AUTORES	PREGUNTAS					
	1. ¿Está claramente identificada la fuente de la opinión?	2. ¿La fuente de opinión tiene prestigio en el campo de especialización?	3. ¿Son los intereses de la población relevante al foco central de la opinión?	4. ¿Es la posición expresada el resultado de un proceso analítico, y hay lógica en la opinión expresada?	5. ¿Hay alguna referencia a la literatura existente?	6. ¿Se defiende lógicamente alguna incongruencia con la literatura/las fuentes?
Sabre Khazaei, Mozafar Khazaei, Shantia Kazemi, Jaber Yaghini (2012)						
Yu-Tang Chin y colaboradores. (2017)						

Fuente: propia de investigadoras de acuerdo con las herramientas de evaluación crítica de JBI <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

**Tabla 6. Estudio de reporte para artículos de estudios de cohorte.**

LISTA DE VERIFICACIÓN DE EVALUACIÓN CRÍTICA DE JBI PARA ESTUDIOS DE COHORTES											
AUTORES	PREGUNTAS										
	1. ¿Los dos grupos eran similares y se reclutaron de la misma población?	2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	4. ¿Se identificaron factores de confusión?	5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	6. ¿Estaban los grupos/participantes libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se prolonguen los resultados?	9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron las razones de la pérdida durante el seguimiento?	10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	11. ¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?
Carlos la Porte, nha voduc, Guijun Zhang, Isabelle Seguín, Danielle Tardiff, Neera Singhal yD. Guillermo Cameron (2010)											

Fuente: propia de investigadoras de acuerdo con las herramientas de evaluación crítica de JBI <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>

## RESULTADOS

Esta revisión sistemática que comprendió un total de 2.554 artículos, que según la base de datos estaban discriminados de la siguiente manera: 123 artículos en PUBMED, 1 SCIELO, 2.413 SCIEDIRECT, 3 WILEY ONLINE LIBRARY y 14 RESEARCHGATE. Después de leer los títulos, para identificar los artículos potencialmente elegibles se precalificaron 50, quedando depurados 2.504 artículos. Se procedió a buscar los artículos específicos que incluyeran el resveratrol como tratamiento en la periodontitis diabética, excluyendo 15 por contenido no acorde a la investigación y de esta manera se seleccionaron 35 artículos, a partir de la lectura de los resúmenes y la revisión detallada de cada uno de estos, verificando aquellos que cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión, y que presentarían de forma clara los resultados. Finalmente se excluyeron 12 por no cumplir con el año de publicación, seleccionando así 23 artículos de acuerdo con la finalidad de la búsqueda de este proyecto (Fig.1).

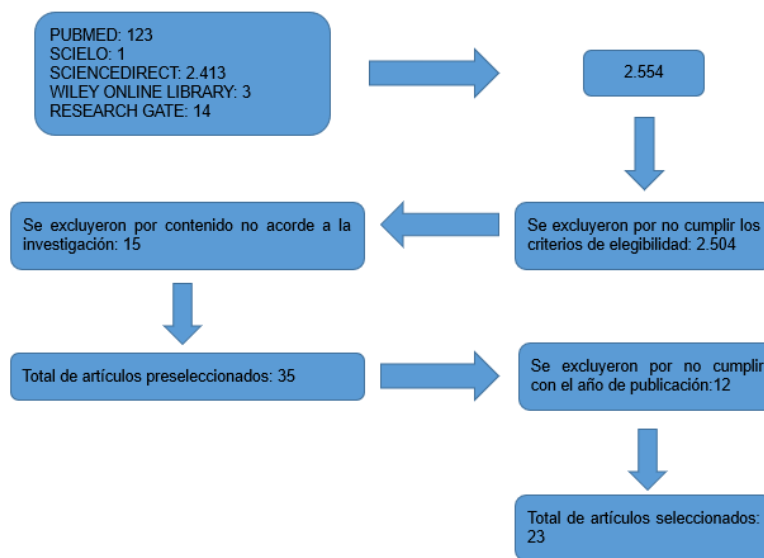
Treinta y cinco (35) artículos resultaron de la búsqueda y selección de artículos científicos relacionados con el tema de investigación; de los cuales doce (12) no cumplieron con el año de publicación y su calificación era por debajo de media, quedando veintitrés (23) que cumplieron con los criterios de inclusión y obtuvieron una calificación media o alta en la evaluación de calidad científica (ver tablas 2-6).

La evidencia científica reportó que el 9% (n=2) de los artículos hablaban de farmacocinética, el 4% (n=1) de nanofibras cargadas de RSV, el 22% (n=5) fueron revisiones sistemáticas de RSV, el 4% (n=1) fueron estudios de estimulación con LPS de *P. gingivalis* con RSV, el 22% (n=5) correspondían a estudios in vitro sobre *p. gingivalis* con RSV, el 4% (n=1) refirió los efectos de la Silimarina y el RSV sobre los fibroblastos gingivales y el 13% (n=3) de los efectos del RSV sobre la enfermedad periodontal y su resistencia a la insulina, el 9% (n=2) fueron estudios clínicos del RSV en pacientes con enfermedad periodontal, el 9% (n=2) estudios usaron el sistema terapéutico liposomal en bacteria de la EP con RSV y el 4% (n=1) refieren efectos adversos. De acuerdo con los análisis de estudios de los artículos seleccionados, se encontraron efectos favorables del resveratrol en el 95,65% (n=22) de estos artículos y solo en el 4,34% (n=1) demostró efectos adversos, pero no fue muy significativo.

Los artículos elegidos se filtraron teniendo en cuenta la aplicabilidad de los criterios de inclusión y exclusión, y su valoración a través de las herramientas de evaluación crítica de JBI, orientando la respuesta a la pregunta planteada para el proceso de esta revisión sistemática, y de esa manera alcanzar el objetivo propuesto inicialmente. Acorde con la relevancia de sus contenidos y hallazgos, se considera que los mismos son útiles y válidos, ya que muestran éxito y eficacia.

Esta revisión sistemática demostró los efectos del RSV, evidenciando su eficacia usándose de manera preventiva y terapéutica disminuyendo la presencia y la progresión de la periodontitis diabética basado en sus propiedades antiinflamatorias, antitumorales y antioxidantes. Este medicamento además destacó por su amplio espectro de sus efectos biológicos y farmacológicos, como también por su valor nutricional y medicinal, además juega un papel importante en el tratamiento complementario de la periodontitis diabética ya que puede llegar a ser un tratamiento exitoso convirtiéndose así en un tratamiento no quirúrgico. Sus efectos más significativos son: La inhibición del efecto proinflamatorio inducido por LPS específicamente las IL-1 y IL-6, su control sobre los niveles de glucosa en sangre, la formación ósea por efecto directo y la estimulación del sistema inmune para combatir otras enfermedades.

**(Fig.1)** Flujograma sobre el proceso de búsqueda y selección de los artículos.



Fuente: propia de los investigadores

## DISCUSIÓN

El estudio realizado fue una revisión sistemática de 23 artículos, donde se investigó la evidencia científica disponible de los efectos de la administración de resveratrol sobre la progresión de la periodontitis diabética. El resveratrol es la solución para evitar la progresión de esta enfermedad, controlar la inflamación no sólo puede

beneficiar la salud bucal, sino que también puede ayudar con el manejo de otras afecciones inflamatorias crónicas (8).

El presente estudio demostró que el tratamiento con resveratrol en la EP en pacientes diabéticos inhibe el efecto proinflamatorio inducido por lipopolisacáridos (LPS), como las IL-1 y IL-6 lo que coincide con el estudio de Yu-Tang Chin (9). Teniendo en cuenta la importancia de los resultados encontrados, consideramos que son de gran utilidad, ya que muestran beneficios en la periodontitis diabética.

Los resultados del presente estudio fueron similares a los reportados por Kelen Diaz (10) encontrando que la suplementación con resveratrol en pacientes diabéticos controlados presento efectos positivos sobre los niveles de glucosa plasmática, disminuyendo la glicemia en ayunas, y la resistencia a la insulina acompañado de ejercicio y una buena alimentación.

El resveratrol ayudará a resolver complicaciones que ocasiona la periodontitis diabética, tomando acciones de salud colectiva, brindando respuestas inmediatas a las necesidades que presenta la población afectada. Con respecto a la toxicidad, en el artículo de Carlos la porte y Col (11) se describe la diarrea como un efecto secundario del resveratrol, sin embargo, se hace necesario evaluarlo para determinar la dosis óptima efectiva y la duración necesaria.

De acuerdo con el estudio que realizó el autor Katarzyna Szkudelska (12), se evidencia coincidencia respecto al reporte de los datos que han sido publicados en los últimos años donde se sustenta que el resveratrol ejerce numerosos efectos beneficiosos en la diabetes tipo II y este es favorable para prevenir y tratar dicha enfermedad. Los resultados que han sido obtenidos muestran un amplio espectro de actividades que tiene el resveratrol no sólo en relación con la diabetes sino también con las complicaciones diabéticas, por lo tanto, estos estudios han demostrado evidencia convincente de que las células secretoras de insulina están significativamente influenciadas por resveratrol.

En concordancia con lo anterior, estudios como el de Lei ZHEN y colaboradores (13) indican que descubrieron que el RSV disminuye el nivel de glucosa en sangre y mejora la pérdida de hueso alveolar. Para determinar aún más los efectos terapéuticos del RSV en la periodontitis diabética, ellos examinaron la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en el tejido gingival coincidiendo con el estudio de Ahmad Zare Javid y colaboradores (14). En la periodontitis diabética no tratada tenían niveles más altos de citocinas proinflamatorias, y el tratamiento con resveratrol redujo significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias. Los hallazgos de este estudio sugirieron que el RSV es potencialmente beneficioso para el tratamiento de la periodontitis

diabética en función de su doble función de disminuir los niveles de glucosa en sangre e inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias.

Wajiha Mahjabeen y Col, realizaron un ensayo aleatorizado doble ciego con 110 pacientes donde a un grupo le administraron cápsulas de 200mg de resveratrol diarias por 24 semanas y al otro grupo placebo, uno de los resultados más significativos de este estudio fue que el resveratrol regula significativamente la homeostasis de la glucosa a través de una disminución sustancial de los niveles de insulina (15) lo cual es similar a lo encontrado en evidencia científica de este proyecto, que afirma que el resveratrol ayuda con el control glucémico y reduce la resistencia a la insulina, además contribuye al control de la inflamación crónica que es asociada a la periodontitis diabética.

En el estudio de T. Zykova y Col refieren que *“El resveratrol promueve la osteogénesis por efecto directo sobre la formación ósea y, por otro lado, muestra efecto antiinflamatorio y analgésico”* (16), resultados similares a los encontrados en esta revisión donde se plantea que el resveratrol juega un papel importante en el tratamiento complementario de la periodontitis y que puede llegar a ser un tratamiento exitoso convirtiéndose así en un tratamiento no quirúrgico y que además de usarse como un tratamiento complementario se puede usar como uno preventivo para la periodontitis ya que este revierte la inflamación.

## **CONCLUSIONES**

En la evidencia reportada los artículos refieren que en su mayoría hay relación entre la eficacia que tiene el resveratrol sobre la periodontitis diabética, solo un artículo mostró un efecto adverso, pero este no fue significativo ya que la cantidad de personas que participaron en el ensayo clínico fue limitada.

Los resultados demostraron que el resveratrol es un medicamento nuevo que se inició a probar en ratas, la mayoría de estos experimentos garantizan la capacidad antioxidante y antiinflamatorio que tiene el resveratrol. Estos hallazgos respaldan la posibilidad de que el resveratrol sea un material bioactivo para el tratamiento de la periodontitis diabética.

La evidencia muestra que la suplementación de resveratrol abre posibilidades y da una oportunidad para su utilización y suplementación siempre con los criterios que se necesiten para poder tener una opción eficaz y segura que garantice un tratamiento adecuado en la periodontitis diabética.

Con esta investigación, se logró abordar el conocimiento sobre los efectos que conlleva el resveratrol, como coadyuvante en la solución de uno de los problemas principales de salud oral que se presentan en la población.

Los datos de esta investigación acerca de la eficacia del resveratrol en el tratamiento de la periodontitis diabética permiten determinar que su efecto es seguro y significativo, por lo tanto, se hace pertinente informar a los profesionales de la salud sobre sus beneficios tanto en salud oral como en salud general, siendo esta una terapia accesible y no muy costosa.

## **RECOMENDACIONES**

Se precisa de más estudios clínicos en seres humanos que evalúen el efecto de las diferentes variables sobre los efectos que tiene el resveratrol en la periodontitis diabética.

La importancia de que se realicen más estudios radica en que pueden ser una opción para el paciente al tener datos confiables que determinan la efectividad, la dosificación, y poder proporcionar una alternativa de un tratamiento que modula la respuesta inmunitaria adicional al tratamiento farmacológico con cambios en estilo de vida, deporte, y alimentación saludable para estos pacientes.

### **Limitaciones:**

Se evidenció la poca presencia de estudios donde utilizaran el RSV en seres humanos.

Se encontró acceso denegado a documentos que requieren de algún costo monetario para su visualización de texto completo.

### **CONFLICTO DE INTERÉS:**

Los autores no declaran conflictos de interés.

### **FINANCIACIÓN:**

Este trabajo fue ejecutado gracias al acceso a las bases de datos de la Universidad Cooperativa De Colombia y demás bases de datos encontradas en el medio virtual.

### **AGRADECIMIENTOS:**

Las investigadoras María Camila Rincón Chisco y Valentina Salazar Muñoz agradecen a sus tutoras Claudia Liliana Cabrera Arango e Isabel Cristina Leal por su entrega y dedicación con esta investigación.

**ANEXO 1.**

<b>Título del artículo</b>	<b>Autores y año de publicación</b>	<b>País / Ciudad</b>	<b>Objetivo principal del estudio</b>	<b>Palabras claves</b>	<b>Metodología / Tipo de estrategia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Principales conclusiones del estudio</b>
<b>Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol (17)</b>	Adele Chimento, Francesca De Amicis, Rosa Sirianni, Maria Stefania Sinicropi, Francesco Puoci, Ivan Casaburi, Carmela Saturnino and Vincenzo Pezzi (2019)	Italia	Describir las estrategias utilizadas para mejorar las características farmacocinéticas y luego los efectos beneficiosos del resveratrol.	Resveratrol ; biodisponibilidad, sistemas de entrega de resveratrol; derivados del resveratrol.	Basados en estudios, se buscaron mejorar las características farmacocinéticas y los efectos beneficiosos que presenta el resveratrol, incluyendo la nano encapsulación del resveratrol en nano portadores de lípidos o liposomas, nano emulsiones, micelas, inserción en partículas	Aumento en actividad biológica y, particularmente, en acciones antitumorales.	El resveratrol ha ganado interés como un agente no tóxico que muestra múltiples efectos beneficiosos para la salud. Incluyendo acciones antioxidantes, antiinflamatorias, cardioprotectores, neuro protectoras y antitumorales.



					poliméricas, dispersiones sólidas y nano cristales. Y aparte, describieron los resultados biológicos obtenidos en varios derivados sintéticos que contienen diferentes sustituyentes.		
<b>Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells (18)</b>	Rizzo Antonietta, Bevilacqua Nazario, Guida Luigi, Annunziata Marco, Romano Carratelli Caterina y, Paolillo Rossella (2012)	Italia	Describir las estrategias utilizadas para mejorar las características farmacocinéticas y luego los efectos beneficiosos del resveratrol.	Resveratrol, citocinas, ligamento periodontal humano.	Se realizó reparación de bacterias y lipopolisacáridos, reactivos, aislamiento y cultivo celular, se hizo medida de la viabilidad celular, determinación de nitritos, Cuantificación	Muestran que el tratamiento con resveratrol disminuyó de manera dependiente de la dosis y del tiempo la expresión NO	Los resultados sugieren que la capacidad del resveratrol para determinar los efectos inmunomoduladores podrían ser aplicaciones terapéuticas

					de citocinas, Análisis por medio de un método de base nuclear que detecta material genético de los patógenos, y análisis estadístico.	inducida por <i>P. gingivalis</i> , lipopolisacáridos (LPS), se correlacionó con una mayor viabilidad de las células del ligamento periodontal infectadas y disminuyó la producción de citocinas proinflamatorias.	posibles para el tratamiento de la periodontitis.
<b>Local delivery of resveratrol using polycaprolactone nanofiber</b>	Špela Zupancić, Saša Baumgartner, Zoran Lavrić, Milán	Eslovenia	Preparar policaprolactona (PCL) de nanofibras cargadas con resveratrol que podrían	Nanofibras, electrohiladas, policaprolactona, carga de drogas,	Evaluaron el efecto de varias mezclas de disolventes orgánicos seleccionados sobre la	Mostraron que diferentes mezclas de disolventes orgánicos y parámetros	Las nanofibras electrohiladas PCL pueden ser utilizados como un sistema de

<p><b>s for treatment of periodontal disease (19)</b></p>	<p>Petelin b, Julijana Kristl (2015)</p>		<p>administrarse en la bolsa periodontal y permitir una liberación lenta.</p>	<p>liberación controlada, enfermedad periodontales.</p>	<p>morfología de las nanofibras de policaprolactona (PCL), la incorporación de este medicamento y su liberación mediante el método de electrohilado y microscopía electrónica de barrido, espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier, calorimetría diferencial de barrido y medidas de liberación de fármacos in vitro.</p>	<p>de electrohilado o influyen fuertemente en la morfología de las nanofibras porque las nanofibras gruesas, delgadas, planas o circulares pueden producirlo.</p>	<p>entrega local con RSV para el tratamiento de la enfermedad periodontal.</p>
---	--	--	---	---	---	---	--

<p><b>Resveratrol as a supplemental treatment for periodontitis (20)</b></p>	<p>Sabre Khazaei, Mozafar Khazaei, Shantia Kazemi, Jaber Yaghini (2012)</p>	<p>Irán</p>	<p>Evaluar los efectos del resveratrol</p>	<p>Resveratrol, periodontitis.</p>	<p>Su metodología fue por medio de una hipótesis donde identifica y hace análisis de las causales y resultados, los cuales fueron expresados en hechos verificables sobre los efectos del resveratrol en la periodontitis.</p>	<p>La inducción de resveratrol ya sea sistémica o por entrega local afecta diferentes aspectos de la patogenicidad de la periodontitis y puede ser útil inhibiendo su progresión.</p>	<p>El resveratrol se puede considerar como un suplemento método para el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis debida a sus efectos antiinflamatorios y estimulantes en las células osteoblásticas</p>
<p><b>¿Can Resveratrol Treatment Control the Progression of Induced</b></p>	<p>Eric Francelino Andrade, Débora Ribeiro Orlando, Amanda Melo Sant'Anna</p>	<p>Brasil.</p>	<p>Investigar los efectos de administración de resveratrol en el control de la EP en estudios preclínicos.</p>	<p>Tetrahidroxiestilbeno, glucosido, periodontitis, salud bucal, enfermedades de la boca,</p>	<p>Se realizó una búsqueda sistemática de artículos científicos usando bases de datos electrónicas y una búsqueda</p>	<p>Los resultados del metaanálisis demostraron que la pérdida ósea fue</p>	<p>Concluyeron de estudios preclínicos que el resveratrol puede mejorar la enfermedad periodontal</p>

<p><b>Periodontal Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies (6)</b></p>	<p>Araújo, James Newton Bizetto Meira de Andrade, Diana Vilela Azzi, Renato Ribeiro de Lima, Adalfredo Rocha Lobo-Júnior y Luciano José Pereira (2019)</p>			<p>comida funcional.</p>	<p>manual, donde seleccionaron estudios originales in vivo que investigaban el tratamiento con resveratrol en modelos animales experimentales de EP. Se realizó una evaluación de la calidad de los estudios utilizando las pautas del Experimento In Vivo de Informes de Investigación con Animales (ARRIVE), y el riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta</p>	<p>significativa mente menor debido a administración de resveratrol.</p>	<p>probablemente e debido a la modulación tanto del estrés oxidativo como del perfil inflamatorio.</p>
---	--	--	--	--------------------------	---	--	--

					Syrclé. La búsqueda arrojó 570 artículos y 11 coincidieron con los criterios de inclusión.		
<b>REVISIÓN CRÍTICA: Efecto de la suplementación con resveratrol en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II (10)</b>	Kelen Shirley Diaz Costilla (2020)	Lima	Determinar si la suplementación con resveratrol disminuye los niveles de glucosa.	Pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, suplementación con resveratrol, glucosa.	La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica, se formuló la pregunta clínica ¿Cuáles es la eficacia de la suplementación con	Los resultados nos evidencian que la suplementación con resveratrol va a tener algún efecto positivo con respecto a los niveles de glucosa plasmática, HbA1C, disminuyendo la glicemia en	A pesar de que existen evidencias favorables en la eficacia de la suplementación de resveratrol en pacientes con diabetes mellitus es importante y necesario que se tenga estudios específicos, los efectos positivos del control de la

					<p>resveratrol en pacientes diagnosticado con diabetes mellitus tipo II? y búsqueda sistemática de los artículos, se fijaron los criterios de elegibilidad y selección de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida. Se hizo la extracción de datos, síntesis y evidencias.</p>	<p>ayunas, y la resistencia a la insulina acompañada de tratamientos farmacológicos y en algunos casos las intervenciones mencionadas e incluyeron régimen alimentario y ejercicios.</p>	<p>glucosa y la sensibilidad de la insulina, y mejorar los niveles de Hba1 son resultados alentadores.</p>
<p><b>Resveratrol Inhibits Porphyrin Lipopolysaccharide</b></p>	<p>Hyun-Joo Park, SeongKyoon Jeong, Sun Jeong, Su-Ryun Kim, Soo-Kyung Bae, Woo-</p>	<p>Corea</p>	<p>Investigar el efecto antiinflamatorio y el mecanismo de acción molecular del</p>	<p>Moléculas de adhesión celular, Factor nuclear-κB, Porphyrin</p>	<p>Por medio de ensayos analizaron el efecto del resveratrol sobre la inflamación</p>	<p>Los resultados muestran que el resveratrol disminuye fuertement</p>	<p>Demuestran por primera vez que el resveratrol tiene propiedades antiinflamatori</p>

<p><b>- induced Endothelial Adhesion Molecule Expression by Suppressing NF-κB Activation (21)</b></p>	<p>Sik Kim, Seong-Deok Jin, Tae Hyeon Koo, Hye-Ock Jang, Il Yun, Kyu-Won Kim, and Moon-Kyoung Bae. (2009)</p>		<p>resveratrol en células endoteliales vasculares estimuladas con LPS de <i>P. gingivalis</i>, uno de los componentes potencialmente infecciosos del patógeno periodontal.</p>	<p>onas gingivalis lipopolisacárido, Resveratrol, Células endoteliales vasculares</p>	<p>vascular acelerada por <i>P. gingivalis</i> mediante la inhibición de la activación de nf-κB en células epiteliales mamarias humanas (HMEC) en ensayos de adhesión de monocitos In vitro y ensayos in vivo.</p>	<p>e la expresión de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1 y VCAM-1) inducida por LPS de <i>P. gingivalis</i> mediante la inactivación de NF-κB (es una proteína que induce la respuesta inmunitaria e inflamatoria) en las células endoteliales.</p>	<p>as en el proceso inflamatorio vascular inducido por LPS de <i>P. gingivalis</i>. Estos hallazgos proporcionan evidencia de los efectos beneficiosos del resveratrol sobre las enfermedades inflamatorias vasculares locales y sistémicas, como la enfermedad periodontal o la aterosclerosis, en las que se han implicado</p>
---	---	--	--	---	--	--	--



							patógenos periodontales.
<b>Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis (9)</b>	Yu-Tang Chin y colaboradores. (2017)	Taipei, Taiwán	Usar evidencia de una revisión de la literatura y desde su propia investigación , discutir los efectos del resveratrol y su derivado sobre la periodontitis.	Resveratrol , periodontitis, antioxidantes, antiinflamatorio.	Por medio de evidencias, los autores hacen un análisis y discuten los mecanismos de acción del resveratrol y THSG en la periodontitis, centrándose en las respuestas inflamatorias inducidas por Porphyromonas gingivalis en fibroblastos gingivales humanos y modelos animales de periodontitis inducida por ligaduras. También	El glucósido de estilbeno 2,3,5,4' - tetrahidroxi-estilbeno-2-O-inch-d-glucósido (THSG) y resveratrol previenen el desarrollo de periodontitis en modelos de rata inducidos por ligaduras. Similar al resveratrol, THSG activó la	Toda esta evidencia sugiere que la THSG y el RSV se pueden usar para prevenir el desarrollo de la periodontitis o para reducir la inflamación periodontal en el futuro.

					iluminaron las vías de transducción de señales y las citoquinas involucradas.	expresión de SIRT1 (proteína que contribuye a prevenir la diabetes) durante el proceso. Tanto el THSG como el resveratrol inhibieron la expresión de citocinas proinflamatorias.	
<b>Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties</b>	Amel Ben Lagha, Elisoa Andrian, Daniel Grenier (2019)	Canadá	El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del resveratrol.	Microbiología oral, enfermedad periodontal, P. gingivalis.	Se realizó un ensayo de permeabilidad de la membrana celular mediante el colorante intracelular	Las propiedades antibacterianas, antiadherentes y anti-proteasas del	Las propiedades beneficiosas del resveratrol identificadas en el presente estudio deberían allanar el

<p><b>of Porphyro monas gingivalis (22)</b></p>					<p>calceina, determinado cuales eran los efectos que producía el resveratrol en la enfermedad periodontal.</p>	<p>resveratrol, así como su capacidad para proteger la barrera de queratinocitos gingivales y atenuar la respuesta inflamatoria en los monocitos, sugieren que puede ser un nuevo agente terapéutico prometedor para el tratamiento de la enfermedad periodontal.</p>	<p>camino para futuros ensayos clínicos sobre el potencial de estas moléculas bioactivas para prevenir y/o tratar la enfermedad periodontal. También sería muy interesante realizar estudios sobre los beneficios que proporciona el uso de productos de higiene oral (enjuague bucal y chicles) o dispositivos de liberación</p>
---	--	--	--	--	--	---	---

							periodontal lenta (insertados en sitios periodontales enfermos) que contengan resveratrol.
<b>Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of Porphyromonas gingivalis in periodontal disease (23)</b>	MANOHAR S. KUGAJI y colaboradores. (2019)	India.	En este estudio, el objetivo fue demostrar la actividad antibiopelícula y antibacteriana del resveratrol y también estudiar el efecto del resveratrol en la expresión de los genes del factor de virulencia de	Periodontitis, resveratrol, biofilm, fimbrias, virulencia, RT-PCR.	Los investigadores realizaron el análisis de expresión génica por RT-PCR con el compuesto tratado con <i>P. gingivalis</i> para analizar el cambio en la expresión de los factores de virulencia: fimbrias y gingipaina. Las concentraciones	El resveratrol previno de forma dosis-dependiente la formación de biopelículas y también atenuó la virulencia de <i>P. gingivalis</i> al reducir la expresión de factores	El resveratrol debido a sus múltiples acciones, puede convertirse en una estrategia terapéutica sencilla y económica para el tratamiento de la enfermedad periodontal.  El resveratrol ha mostrado una actividad antibacteriana

			<p><i>P. gingivalis</i> mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)</p>		<p>es inhibitorias mínimas (MIC) de resveratrol contra <i>P. gingivalis</i> y otras cepas clínicas están en el rango de 78,12 a 156,25 lg/mL.</p>	<p>de virulencia como fimbrias (tipo II y IV) y proteinasas (kpg y rgpA). Demostró una actividad antibacteriana y antibiopelícula superior contra <i>P. gingivalis</i>.</p>	<p>prometedora y puede ser una mejor alternativa en el tratamiento de la periodontitis donde la resistencia a los antibióticos está imponiendo un problema serio. La investigación aún está en curso para saber con precisión cómo este útil derivado vegetal ejerce su efecto sobre los marcadores inflamatorios e inhibe muchos otros</p>
--	--	--	--	--	---	---	---

							factores que están involucrados en la progresión de la periodontitis.
<b>Green tea polyphenols enhance gingival keratinocyte integrity and protect against invasion by Porphyromonas gingivalis (24)</b>	Amel Ben Lagha, Sabine Groeger, Joerg Meyle and Daniel Grenier. (2018)	Pennsylvania.	El objetivo del presente estudio fue investigar la capacidad de las catequinas del té verde para mejorar la función de barrera epitelial gingival y proteger contra la alteración de la integridad epitelial inducida por Porphyromonas gingivalis.	Catequinas, queratinocitos gingivales, <i>P. gingivalis</i> , resveratrol.	Los autores para investigar más a fondo el potencial preventivo y terapéutico de las catequinas del té verde contra la enfermedad periodontal evaluaron la capacidad de un extracto de té verde y EGCG (catequina más abundante del té verde) durante 48	Las catequinas del té verde, que contiene polifenol, incluido el EGCG, que es el componente más importante del té verde, mejoraron la integridad de una monocapa de queratinocit	Los ensayos clínicos son necesarios para determinar si el consumo de té verde puede ser beneficioso para prevenir o combatir la enfermedad periodontal.

					<p>horas para mejorar la función de la barrera de un modelo de queratinocitos gingivales y ejercer un efecto protector contra la invasión por <i>P. gingivalis</i>.</p>	<p>os gingivales. También ejercen un efecto protector contra los efectos deletéreos (ruptura de la integridad de la barrera, invasión) causados por <i>P. gingivalis</i>.</p>	
<p><b>Proliferative and Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol and Silymarin on Human</b></p>	<p>"Minoo Shahidi, Farzaneh Vaziri, Ahmad Haerian, Amir Farzanegan, Soudeh</p>	<p>Teherán, Irán</p>	<p>Investigar los efectos antiinflamatorios de la silimarina y el resveratrol sobre los fibroblastos gingivales humanos</p>	<p>Resveratrol, silimarina, fibroblastos, interleucina -6, interleucina -8</p>	<p>Los HGF se trataron con diferentes concentraciones de silimarina y/o resveratrol (25, 50, 100 y 200 µg/ml). Los efectos de la</p>	<p>1.La tasa de supervivencia de los HGF determina significativamente la mejor combinación</p>	<p>El efecto antiinflamatorio del resveratrol y la combinación de resveratrol y silimarina, que se demostró por</p>

<p><b>Gingival Fibroblasts: A View to the Future (25)</b></p>	<p>Jafari, Roya Sharifi, Fatemeh Sadeghi Shirazi (2017)</p>	<p>"</p>	<p>(HGF) inducidos por lipopolisacáridos (LPS) in vitro.</p>	<p></p>	<p>silimarina y el resveratrol sobre la viabilidad y proliferación celular se evaluaron mediante ensayo MTT (ensayo colorimétrico) y análisis del ciclo celular. Además, los HGF se trataron con silimarina y/o resveratrol y se estimularon con LPS. Los niveles de interleucina-6 (IL-6) e IL-8 se evaluaron mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a</p>	<p>n de resveratrol y silimarina para la supervivencia celular 2. se demostró que el tratamiento con resveratrol podría reducir los efectos tóxicos del LPS, mientras que el tratamiento con silimarina no tuvo un efecto prometedor sobre el ciclo celular de los LPS 3. el</p>	<p>la disminución de la secreción de IL-6 e IL8 por los HGF inducidos por LPS, como una de las principales líneas celulares implicadas en los procesos inflamatorios gingivales y enfermedades periodontales.</p>
---	---	----------	--	---------	--	--	---



					enzimas (ELISA).	resveratrol a las concentraciones de 100 y 200 µg / ml redujo significativamente la secreción de IL6.	
<b>The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2</b>	Ahmad Zare Javid, Razie Hormoznejad, Hojatallah Yousefimanesh, Mehrnoosh Zakerkish, Mohammad Hosein Haghghi-zadeh, Parvin Dehghan and	Irán	Investigar el impacto de la suplementación con resveratrol junto con el tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la glucosa en sangre, la insulina, la resistencia a la insulina, los triglicéridos	Resistencia a la insulina; enfermedad periodontal ; resveratrol; Diabetes mellitus tipo 2.	1. Los sujetos se asignaron al azar en el grupo de intervención (n = 21) y grupo de control (n = 22) 2. También se obtuvo un formulario de consentimiento informado. 3. Los grupos de intervención y control	1. La media de HOMA-IR (, evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina) fue significativamente menor en el grupo de intervenció	La suplementación con resveratrol mejoró la resistencia a la insulina y el estado periodontal en pacientes con diabetes con enfermedad periodontal después de 4 semanas.

<p><b>Diabetic Patients with Chronic Periodontitis (14)</b></p>	<p>Maryam Ravanbakhs h (2017)</p>		<p>(TG) y los marcadores periodontales en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad periodontal.</p>		<p>recibieron 480 mg / día de resveratrol o cápsulas de placebo (dos píldoras) durante 4 semanas. Se adquirieron cápsulas de resveratrol (480 mg de Polygonum cuspidatum que proporcionan 240 mg de resveratrol). 4. Todos los sujetos fueron monitoreados y contactados tres veces por semana por teléfono para asegurarse de que estaban usando cápsulas</p>	<p>n en comparación con el grupo de control 2. la EP se redujo significativamente en los grupos de intervención y control después de 4 semanas en comparación con la línea de base.</p>	
---	-----------------------------------	--	---	--	--	---	--

					<p>prescritas.</p> <p>5. Durante el estudio, todos los sujetos utilizaron los medicamentos habituales para reducir la glucosa en sangre recetados.</p> <p>además, se sometieron al tratamiento no quirúrgico (el raspado y el alisado radicular) para la enfermedad periodontal.</p> <p>6. se proporcionaron a todos los sujetos algunas instrucciones para la higiene oral.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

<p><b>Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of Porphyromonas gingivalis (26)</b></p>	<p>Amel Ben Lagha, Elisoa Andrian, Daniel Grenier (2019)</p>	<p>Canadá</p>	<p>Investigar los efectos del resveratrol, sobre las propiedades de crecimiento y virulencia de <i>P. gingivalis</i>, así como en la integridad de la unión estrecha de los queratinocitos gingivales y la respuesta inflamatoria del huésped.</p>	<p>Porfiromonas; microbiología bucal; enfermedad periodontal.</p>	<p>Ensayo de permeabilidad de la membrana celular.  Se cultivó en caldo Todd Hewitt.  Línea celular de queratinocitos orales B11 previamente caracterizada medio Roswell Park Memorial Institute.</p>	<p>El resveratrol exhibió actividad antibacteriana que puede resultar del daño a la membrana celular bacteriana. El resveratrol también eliminó una biopelícula de <i>P. gingivalis</i> preformada y redujo la adherencia bacteriana a las proteínas de la matriz. Además, el resveratrol tuvo un</p>	<p>El resveratrol inhibe el crecimiento de otros periodontos patógenos incluyendo <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> y <i>F. nucleatum</i>. 2. La inhibición por el resveratrol de la producción de TREM - 1 puede, por tanto, servir como una forma de reducir las respuestas inflamatorias</p>
--	--	---------------	--	---	---	---	--

						<p>efecto protector sobre la integridad de las uniones estrechas de los queratinocitos al inhibir su degradación por <i>P. gingivalis</i>. Esto puede estar relacionado con la capacidad del resveratrol para inhibir las actividades de proteasa de <i>P. gingivalis</i>. Por último, el</p>	<p>excesivas en <i>P. gingivalis</i> - Infecciones periodontales asociadas.</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

						resveratrol redujo la activación mediada por <i>P. gingivalis</i> de la vía de señalización de NF-κB y atenuó la expresión del gen TREM-1, así como la secreción de TREM-1 soluble en monocitos.	
<b>Effect of resveratrol as an antioxidant in the treatment of smoker patients with stage III</b>	Malak Yousef Mohamed Shoukheba, Soheir Elsayed Elkholy (2020)	Estados unidos	Evaluar el efecto antioxidante del gel de resveratrol en el tratamiento de la periodontitis	Resveratrol ; Estrés oxidativo; superóxido dismutasa	Utilizando un diseño de boca dividida, los sitios se asignaron al azar en dos grupos; el grupo de control (Grupo I) recibió solo	Los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa en PI y BI	En el presente estudio, el nivel de SOD mejoró significativamente en los sitios de prueba en comparación

<p><b>periodontitis (27)</b></p>			<p>en pacientes fumadores</p>		<p>raspado subgingival y alisado radicular (SRP) + gel placebo. Los sitios de prueba (Grupo II) recibieron gel de resveratrol administrado localmente en todos los sitios con una profundidad de sondaje <math>\geq 5</math> mm después de la SRP. La aplicación de geles se repitió a los 7, 14 y 21 días.</p>	<p>desde el inicio hasta los 6 meses en ambos grupos en comparación. El grupo de control mostró una disminución estadística significativa en PPD y CAL hasta 3 meses solo seguido de un aumento en sus puntajes medios alcanzando el valor de línea de base, mientras que el</p>	<p>con los sitios de control. Se sugiere que los efectos beneficiosos del resveratrol están relacionados con las propiedades antioxidantes del resveratrol. Fue descrito como un eliminador de superóxido.</p>
----------------------------------	--	--	-------------------------------	--	---	--	--

						<p>grupo de prueba mostró una disminución significativa hasta 3 meses seguido de un ligero aumento a los 6 meses, pero aun estadística mente significativa reducción en comparación con los valores de referencia P &lt;0,05. Los niveles de SOD mejoraron significativa</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



						mente en los sitios de prueba en comparación con los sitios de control.	
<b>Remodeling immune microenvironment in periodontitis using resveratrol liposomes as an antibiotic-free therapeutic strategy (28)</b>	Junyu Shi, Yi Zhang, Xiaomeng Zhang, Ruiying Chen, Jianxu Wei, Jiazhen Hou, Bing Wang, Hongchang Lai, Yongzhuo Huang (2021)	China	Por medio de un ensayo de antibióticos en bacterias in vitro verificar si se el Lipo-RSV podría ser un sistema terapéutico potencial para el tratamiento sin antibióticos de las enfermedades periodontales .	Resveratrol , macrófagos, periodontitis, liposomas, microambiente inmunitario, administración local	Se desarrolló un sistema liposomal terapéutico cargado de resveratrol (Lipo-RSV) para tratar la periodontitis. Se investigaron las propiedades físicas de Lipo-RSV y su capacidad para regular los macrófagos	Los resultados mostraron que Lipo-RSV tenía una buena biocompatibilidad y podía reeducar los macrófagos inflamatorios. además, el Lipo-RSV podría inhibir la señal de NF-κB y los inflamomas,	El Lipo-RSV podría ser un sistema terapéutico potencial para el tratamiento sin antibióticos de las enfermedades periodontales

						reduciendo así las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ .	
<b>Buccal Resveratrol Delivery System as a Potential New Concept for the Periodontitis Treatment (29)</b>	Magdalena Paczkowska, Walendowska, Jakub Dvořák, Natalia Rosiak, Ewa Tykarska, Emilia Szymańska, Katarzyna Winnicka, Marek A Ruchała, Judyta Cielecka-Piontek (2021)	Polonia	Investigar la posibilidad de formular tabletas bucales mucoadhesivas a base de ciclodextrina y goma xantana para aumentar la solubilidad del resveratrol y eliminar el metabolismo enterohepático de derivación.	Tabletas bucales; ciclodextrinas; mucoadhesión; resveratrol	Sistemas de resveratrol con $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD), $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD), $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ -CD) y 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) preparados por mezcla en seco (proporción 1:1) fueron seleccionados para la elaboración de comprimidos en los que se	Se descubrió que la formulación F2 que contiene resveratrol con $\beta$ -ciclodextrina resultó ser la mejor ya que contiene buenas propiedades mecánicas y de disolución, así como	Las formulaciones bucales desarrolladas constituyen buenos candidatos para el tratamiento eficaz de la periodontitis debido a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes únicas del resveratrol.

					<p>utilizó goma xantana como agente mucoadhesivo. Se identificaron sobre la base del análisis PXRD, FT-IR. Tabletas F1 (con <math>\alpha</math>-CD), F2 (con <math>\beta</math>-CD) y F3 (con <math>\gamma</math>-CD) se caracterizaron por la mayor compactibilidad, así como por propiedades mucoadhesivas favorables.</p>	<p>s mucoadhesivas apropiadas que aseguraron una operación prolongada en el sitio de aplicación.</p>	
<p><b>Novel Strategies for Preventing Diabetes and</b></p>	<p>C. Carpené, a, b, S. Gómez-ZoritaB, S. Deleruyelleu n, by MA</p>	<p>Francia</p>	<p>Proponer nuevas perspectivas para mejorar la relación</p>	<p>Resistencia a la insulina, transporte de glucosa, adipogénesis,</p>	<p>Esta es una revisión sistemática donde nos muestran una descripción</p>	<p>La administración de resveratrol en roedores limita la</p>	<p>El resveratrol favorece la lipólisis y limita la producción de adipocinas proinflamatorias</p>

<p><b>Obesity Complications with Natural Polyphenols (30)</b></p>	<p>Carpené (2015)</p>		<p>beneficio/riesgo del uso de polifenoles en el tratamiento o prevención de la diabetes y obesidad, debido al gran número de miembros de esta familia, y a las combinaciones recientemente probadas con otros agentes</p>	<p>adipocinas, balance energético.</p>	<p>general de datos recientes de estudios en humanos sobre los efectos cardiometabólicos del resveratrol. Luego, encontramos interpretaciones novedosas de los numerosos estudios sobre los efectos beneficiosos del resveratrol en roedores con obesidad y diabetes. Luego, in vitro se examinaron</p>	<p>deposición de grasa, activa la captación de hexosas en el músculo, mejora la sensibilidad a la insulina y facilita la eliminación de glucosa.</p>	<p>as, también facilita la eliminación de glucosa.</p>
---	-----------------------	--	--	--	---	--	--

					los efectos del resveratrol y los polifenoles naturales con especial atención al modelo de adipocitos.		
<b>Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis (31)</b>	Ahmad Zare Javid, Razieh Hormoznejad, Hojatollah Yousefimanesh, Mehrnoosh Zakerkish (2019)	Irán	Estudiar el impacto de la suplementación con resveratrol junto con la terapia periodontal no quirúrgica sobre los marcadores inflamatorios, antioxidantes y periodontales en pacientes con diabetes tipo 2 con	Diabetes mellitus tipo 2; Enfermedad periodontal; Resveratrol, Antioxidante, Inflamación	Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, con 43 pacientes con diabetes y enfermedad crónica periodontitis se asignaron aleatoriamente a dos grupos de intervención y control que recibieron suplementos de resveratrol o placebo durante 4	En el grupo de intervención, el nivel sérico medio de IL6 se redujo significativamente. No se observaron diferencias significativas en los niveles medios de IL6, TNF $\alpha$ , TAC y CAL	Se sugiere que el consumo diario de suplemento de resveratrol puede no cambiar TNF $\alpha$ , TAC y CAL, pero sería beneficioso para reducir los niveles séricos de IL6. Por lo tanto, se sugieren más estudios para investigar los

			enfermedad periodontal.		semanas. Niveles séricos de interleucina 6 (IL6), tumor factor de necrosis $\alpha$ (TNF $\alpha$ ), capacidad antioxidante total (TAC) y pérdida de inserción clínica (CAL) como los principales índices de marcadores periodontales se midieron antes y después de la intervención.	entre dos grupos después de la intervención.	efectos de la suplementación con resveratrol junto con la terapia periodontal no quirúrgica (NST) en el estado periodontal.
<b>Non-Nutrient, Naturally Occurring Phenolic</b>	Alfonso Varela-López, Pedro Bullón,	España	Antiinflamatorios; periodontitis; fitoquímico; polifenoles.	Recoger información acerca de diferentes compuesto	Es una revisión sistemática donde se usaron artículos de	Estos compuestos fenólicos han demostrado	Los estudios in vitro indican que los posibles mecanismos

<p><b>Compounds with Antioxidant Activity for the Prevention and Treatment of Periodontal Diseases (32)</b></p>	<p>Francesca Giampieri, José L Quiles (2015)</p>			<p>s fenólicos cuyo posible papel en base a alguno de estos mecanismo s ha sido evaluado en relación con la enfermeda d periodontal , ayudando a prevenir o mejorar el daño de los tejidos periodontal es y mostrar cuales son los efectos de cada compuesto.</p>	<p>estudios en animales y artículos de estudios in vitro de células humanas, nos habla de que uno de los principales factores capaces de explicar el mecanismo fisiopatológico de las condiciones inflamatorias que se presentan en la enfermedad periodontal es el estrés oxidativo y que el uso de antioxidantes podría ser interesantes para prevenir o retrasar la</p>	<p>prevenir o mejorar el daño de los tejidos periodontal es en modelos animales. Sin embargo, la evidencia sobre este efecto en humanos es escasa y solo se limita a tratamiento s tópicos con CoQ y catequinas. Junto con los experimentos con animales.</p>	<p>por los cuales estos compuestos podrían ejercer sus efectos protectores incluyen propiedades antioxidantes, capacidades de captación de oxígeno y nitrógeno, y también efectos inhibitorios sobre las cascadas de señalización celular relacionadas con procesos inflamatorios.</p>
---	--	--	--	---	--	---	--

					<p>descomposición de los tejidos periodontales blandos y duros. Aquí entran en contexto, los compuestos fenólicos no nutrientes de varios alimentos y plantas que han recibido una atención considerable. Aquí se han recogido estudios centrados en la relación de diferentes compuestos de este tipo con la enfermedad periodontal. Entre ellos, la timoquinona, la coenzima Q</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--



					(CoQ), la mangiferina, el resveratrol, el verbascósido y algunos flavonoides.		
<b>Tolerabilidad del resveratrol y efectos sobre parámetros bioquímicos sanguíneos (33)</b>	Pedro Lennon Sáenz Chávez, Lourdes Garza Ocañas, Christian Tadeo Badillo Castañeda, Eduardo Javier Tamez de la O, Jesús Triana Verástegui (2014)	México	Evaluar la tolerabilidad de resveratrol, efectos adversos y efectos sobre pruebas de función hepática, renal y perfil de lípidos.	Resveratrol, efectos adversos, tolerabilidad, farmacovigilancia.	Se hizo un ensayo clínico por primera vez en sujetos mexicanos donde se evalúa la tolerabilidad y posibles efectos adversos del uso diario de resveratrol durante 30 días. El estudio se inició con 8 sujetos, 4 hombres y 4 mujeres, todos de nacionalidad y ascendencia	Al comparar los valores promedio de los parámetros de los perfiles bioquímicos iniciales y finales se observó que todos los valores estuvieron dentro de límites normales. Los valores promedio de glucosa	Durante el mes de administración no se reportó ningún efecto adverso, el resveratrol fue bien tolerado, no se presentaron reacciones alérgicas ni alteraciones gastrointestinales, respiratorias o neurológicas.

				<p>mexicana. Edades entre 20 y 24 años, índice de masa corporal desde 20.82 hasta 26.75 Kg/m<sup>2</sup> y con un rango de peso desde 53.3 hasta 91.1 Kg. Un sujeto se retiró del estudio por motivos personales y los otros 7 participantes (3 mujeres y 4 hombres) concluyeron el estudio.</p>	<p>y creatinina fueron 69.5mg/dL y 0.8 mg/dL respectivamente. No se observó alteración en las pruebas de función hepática, bilirrubinas totales, proteínas totales, ni electrolitos séricos. Se observó una diferencia estadística mente significativa entre los valores</p>	<p>No se observaron alteraciones en los parámetros bioquímicos sanguíneos relacionados con función renal, hepática y electrolitos ni en el perfil de lípidos sin embargo se requieren estudios con mayor número de sujetos para confirmarlo.</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>iniciales y finales de albúmina, sodio y cloro, sin embargo, tanto los valores iniciales como finales se reportaron dentro de límites normales</p>	
<p><b>Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food,</b></p>	<p>Carlos la Porte, Guojun Zhang, Isabelle Seguín, Danielle Tardiff, Neera Singhal yD. Guillermo</p>	<p>Ottawa, Canadá</p>	<p>investigar la farmacocinética y la tolerabilidad en estado estacionario de trans-resveratrol 2000 mg dos veces al día con alimentos,</p>	<p>Resveratrol, quercetina, alcohol, etanol</p>	<p>Este fue un estudio de control dentro de sujetos de dos períodos, en ocho sujetos sanos. La farmacocinética de 12 horas en estado estacionario de</p>	<p>Quercetina 500 mg dos veces al día o 100 ml de alcohol al 5% no influyeron en la farmacocinética del trans-</p>	<p>Trans-resveratrol 2000 mg dos veces al día dio como resultado una exposición adecuada y fue bien tolerado por sujetos sanos,</p>

<p><b>quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects (11)</b></p>	<p>Cameron (2010)</p>		<p>quercetina y alcohol (etanol)</p>		<p>trans-resveratrol 2000 mg dos veces al día se estudió con un desayuno estándar, un desayuno rico en grasas, quercetina 500 mg dos veces al día y alcohol al 5 % 100 ml. Las concentraciones plasmáticas de trans-resveratrol se determinaron mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem.</p>	<p>resveratrol. Diarrea se informó en seis de los ocho sujetos. Se observaron cambios significativos, pero no clínicamente relevantes con respecto al valor inicial. observado en los niveles séricos de potasio y bilirrubina total.</p>	<p>aunque se observó diarrea con frecuencia. Para maximizar la exposición al trans-resveratrol, debe tomarse con un desayuno estándar y no con una comida rica en grasas. Además, la ingesta combinada con quercetina o alcohol no influyó en la exposición al trans-resveratrol.</p>
<p><b>Remodeling</b></p>	<p>junyu shi, Yi Zhang,</p>	<p>China</p>	<p>Este estudio tiene como</p>	<p>Resveratrol ,</p>	<p>Se desarrolló un sistema</p>	<p>Se demostró</p>	<p>Estos resultados</p>

<p><b>immune microenvironment in periodontitis using resveratrol liposomes as an antibiotic-free therapeutic strategy (34)</b></p>	<p>Xiaomeng Zhang, Ruiying Chen, Jianxu Wei, Jiazhen Hou, BingWang, Hongchang Lai y Yongzhuo Huangm (2021)</p>		<p>objetivo aportar información para buscar una estrategia técnica utilizando liposomas de resveratrol como estrategia terapéutica libre de antibióticos para tratar la periodontitis</p>	<p>macrófagos, periodontitis, liposomas, microambiente inmunitario, administración local</p>	<p>liposomal terapéutico cargado de resveratrol (Lipo-RSV) para tratar la periodontitis. Se investigaron las propiedades físicas de Lipo-RSV y su capacidad para regular los macrófagos.</p>	<p>que Lipo-RSV tenía una buena biocompatibilidad y podía reeducar los macrófagos inflamatorios del fenotipo M1 a M2. Además, el Lipo-RSV podría eliminar e inhibir la señal de los inflamasomas, reduciendo así las citocinas proinflamatorias IL-1<math>\beta</math>, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math>.</p>	<p>revelaron que Lipo-RSV podría ser un sistema terapéutico potencial para el tratamiento sin antibióticos de las enfermedades. Para demostrar aún más la eficacia de Lipo-RSV, también se comparó con un fármaco antiinflamatorio, el ibuprofeno. Los resultados también revelaron que</p>
--	--	--	---	--	--	---	---

							<p>Lipo-RSV tenía propiedades anti-óseas similares actividad de reabsorción como ibuprofeno y su efecto antiinflamatorio fue comparable al Ibuprofeno. Cabe señalar que RSV también tiene actividad antibacteriana .</p> <p>Nuestros resultados también revelaron que Lipo-RSV puede inhibir de</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>manera eficiente a Streptococcus mutans, un patógeno relacionado con enfermedades dentales. Por lo tanto, el tratamiento con Lipo-RSV podría involucrar múltiples mecanismos.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

## REFERENCIAS

1. Baur, J.A.; Sinclair, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006, 5,493–506.
2. Weiskirchen, S.; Weiskirchen, R. Resveratrol: ¿How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv. Nutr. An Int. Rev. J.* 2016, 7, 706–718.
3. Cekici, A.; Kantarci, A.; Hasturk, H.; VanDyke, T.E. Inflammatory and immunopath ways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol.* 2000 2014, 64, 57–80.
4. Winning, L.; Linden, G.J. Periodontitis and systemic disease. *BDJ Team* 2015, 2, 15163.
5. Eke, P.I.; Lu, H.; Zhang, X.; ThorntonEvans, G.; Borgnakke, W.S.; Holt, J.B.; Croft, J.B. Geospatial distribution of periodontists and US adults with severe periodontitis. *J.Am. Dent. Assoc.* 2019, 150, 103–110.
6. Andrade, D. Ribeiro, A. Melo, S. Araujo, J. Bizetto, D. Vilela, R. Ribeiro. ¿Can resveratrol treatment control the progression of induced periodontal disease? A systematic review and Meta-Analysis of preclinical studies. 2019; 11, 953 2-16
7. Susan G. Komen. Resveratrol [Internet]. 2021 [citado el 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://www.komen.org/breast-cancer/survivorship/complementary-therapies/resveratrol\\_sp/](https://www.komen.org/breast-cancer/survivorship/complementary-therapies/resveratrol_sp/)
8. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* (2013); 84: S135 -152.



9. Chin YT, Cheng GY, Shih YJ, Lin CY, Lin SJ, Lai HY, Whang-Peng J, Chiu HC, Lee SY, Fu E, Tang HY, Lin HY, Liu LF. Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Sep;1403(1):101-108. doi: 10.1111/nyas.13433. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856691.
10. DIAZ, K. REVISION CRITICA: Efecto de la suplementacion con resveratrol en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo II. UNIVERSIDAD NORBERT WIENER. 2020; 32–35.
11. la Porte, C., Voduc, N., Zhang, G. et al. Steady-State Pharmacokinetics and Tolerability of Trans-Resveratrol 2000mg Twice Daily with Food, Quercetin and Alcohol (Ethanol) in Healthy Human Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49, 449–454. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/11531820-000000000-00000>
12. Szkudelska, K. & Szkudelski, T. Resveratrol, obesity and diabetes. *European Journal of Pharmacology.* 2010; 635(1-3), 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.054>
13. Zhen, L., Fan, D. S., Zhang, Y., Cao, X. M. & Wang, L. M. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2014; 36(2), 221-228. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/aps.2014.131>
14. Zare Javid A, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Haghighi-Zadeh MH, Dehghan P, Ravanbakhsh M. The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytother Res.* 2017 Jan;31(1):108-114. doi: 10.1002/ptr.5737. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27807887.
15. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial.

Complement Ther Med [Internet]. 2022; 66(102819):102819. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229922000218>

16. T. Zykova, Zhu F, Zhai X, Ma WY, Ermakova SP, Lee KW y col. Resveratrol Directly Targets COX-2 to Inhibit Carcinogenesis. *Mol Carcinog* 2008; 47: 797-805.
17. A. Chimento, F. De Amicis, R. Sirianni, M. Sinicropi, F. puoci, I. casaburi, C. Saturnino and V. pezzi "Progress to improve Oral Bioavailability and beneficial effects of resveratrol" (2019) 20,1381.
18. A. Rizzo et al "Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells (2012) 197-204.
19. Zupancic et al "Local Delivey of resveratrol using polycaprolactone nanofibres for treatment of periodontal disease (2015) 30, 408-416.
20. Saber khazaei, Mozafar Khazaei, Shantia Kaemi Resveratrol as a supplemental treatment for periodontitis (2012) 9, 655-657.
21. Park, H. J., Jeong, S. K., Kim, S. R., Bae, S. K., Kim, W. S., Jin, S. D., Koo, T. H., Jang, H. O., Yun, I., Kim, K. W. & Bae, M. K. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-κB activation. *Archives of Pharmacal Research*. 2009; 32(4), 583-591. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1415-7>
22. Ben Lagha, A., Andrian, E. and Grenier, D. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of Porphyromonas gingivalis. *Molecular Oral Microbiology*. 2019; 34(3), pp.118-130.

23. Kugaji, M., Kumbar, V., Peram, M., Patil, S., Bhat, K. and Diwan, P. Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *APMIS*. 2019; 127(4), pp.187-195
24. Ben, A. Green tea polyphenols enhance gingival keratinocyte integrity and protect against invasion by *Porphyromonas gingivalis*. University of Pennsylvania Libraries. [online] 2018. Disponible en: <https://academic.oup.com/femspd/advance-article-abstract/doi/10.1093/femspd/fty030/4961135> by University of Pennsylvania Libraries
25. Shahidi M, Vaziri F, Haerian A, Farzanegan A, Jafari S, Sharifi R, Sadeghi F. Proliferative and anti-inflammatory effects of resveratrol and silymarin on human gingival fibroblasts: A view to the future. *PubMed Central (PMC)*. 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5745224/>
26. A. Lagha, E. Andrian, D. Grenier. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis* - *PubMed*. *PubMed*. 2019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950227/>
27. Malak Yousef Mohamed Shoukheba, Soheir Elsayed Elkholy. Effect of resveratrol as an antioxidant in the treatment of smoker's patients with stage III periodontitis. *Journal of American Science*. 2020; 16(5)(5):24-30.
28. Shi, J., Zhang, Y., Zhang, X. et al. Remodeling immune microenvironment in periodontitis using resveratrol liposomes as an antibiotic-free therapeutic strategy. *J Nanobiotechnol* 19, 429 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01175-x>
29. Paczkowska-Walendowska M, Dvořák J, Rosiak N, Tykarska E, Szymańska E, Winnicka K, Ruchała MA, Cielecka-Piontek J. Buccal Resveratrol Delivery System as a Potential New Concept for the Periodontitis Treatment. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 20;13(3):417. doi: 10.3390/pharmaceutics13030417. PMID: 33804630; PMCID: PMC8003728

30. Carpenne C, Gomez-Zorita S, Deleruyelle S, Carpenne MA. Novel strategies for preventing diabetes and obesity complications with natural polyphenols. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):150-64. doi: 10.2174/0929867321666140815124052. PMID: 25139462.
31. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghghi-Zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 jul-Aug;13(4):2769-2774. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.042. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31405706.
32. Varela-López A, Bullón P, Giampieri F, Quiles JL. Non-Nutrient, Naturally Occurring Phenolic Compounds with Antioxidant Activity for the Prevention and Treatment of Periodontal Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2015 jun 24;4(3):447-81. doi: 10.3390/antiox4030447. PMID: 26783837; PMCID: PMC4665427
33. Sáenz Chávez PL, Garza Ocañas L, Badillo Castañeda CT, Tamez de la O EJ, Triana Verástegui J. Tolerabilidad del resveratrol y efectos sobre parámetros bioquímicos sanguíneos. *Rev. mex cienc farm [Internet]*. 2014 [citado el 5 de noviembre de 2022];45(4):1–7. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400008](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400008)
34. Shi, J., Zhang, Y., Zhang, X. et al. Remodeling immune microenvironment in periodontitis using resveratrol liposomes as an antibiotic-free therapeutic strategy. *J Nanobiotechnol* 19, 429 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01175-x>