

**PROGRAMA DE APOYO A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA
SOLICITUD 2023**

DATOS DEL PROYECTO

Título Efecto del resveratrol sobre marcadores de estrés oxidante e inflamación crónica y la evolución clínica de la enfermedad periodontal en una población de adultos en proceso de envejecimiento

Modalidad d) Proyectos de obra determinada - investigación

Área Área de las Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud

Disciplina Odontología

Especialidad Periodoncia y biología bucal

Adscripción F.E.S. Zaragoza

Ubicación Unidad de Investigación en Gerontología Laboratorio 6, 1er piso, UMIEZ, FES Zaragoza, UNAM

Duración 2 Años

Tipo Interdisciplinario

Pronaces Salud

Palabras clave

Gingivitis **Periodontitis** **Polifenoles** **Vejez**

Consideran que la estrategia metodológica y/o los resultados de su investigación podrían conducir en un momento dado hacia:

1. Derechos de autor
2. Modelo de utilidad

PROTOCOLO

SÍNTESIS

El envejecimiento está asociado con el desarrollo de diversas enfermedades, entre ellas, la enfermedad periodontal (EP). La prevalencia de la EP se incrementa en la quinta década de la vida y aumenta conforme avanza la edad, observándose en más del 50% en la vejez.

La EP es una alteración inflamatoria crónica de todo el periodonto, que puede destruir el tejido que rodea al diente en forma irreversible y provocar la reabsorción del hueso alveolar. Por tal motivo, si no se lleva a cabo un diagnóstico y tratamiento oportuno, habrá la pérdida de dientes, además de ser un factor de riesgo relevante para enfermedades sistémicas, tales como la endocarditis cardíaca y la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

La fisiopatología de la EP, inicia por colonización bacterias específicas y un proceso inflamatorio agudo, aunado al aumento en las especies reactivas de oxígeno (EROs). Cuando las células periodontales se exponen de forma prolongada a una concentración alta de EROs y disminuye la cantidad de antioxidantes, se suscita el estrés oxidante (EOx), el cual causa daños a una amplia variedad de moléculas, incluyendo lípidos, proteínas, enzimas y ADN, dando como resultado el daño tisular. Asimismo, cuando las bacterias patógenas en el surco gingival continúan propagándose y la respuesta inmune aguda resulta insuficiente, la respuesta inflamatoria se vuelve crónica e ineficiente. Este suceso desencadena la producción de mediadores inflamatorios que causan la destrucción del hueso alveolar y los tejidos blandos.

En este contexto, además de la prevención a través de una buena higiene bucodental, revisión odontológica y profilaxis cada 6 meses, se han propuesto algunas alternativas con suplementos nutraceuticos como el resveratrol, con fines preventivos y coadyuvantes terapéuticos; sin embargo, los estudios son escasos y no concluyentes, de ahí la relevancia de continuar con esta línea de investigación.

En este sentido, el resveratrol, un polifenol que se encuentra en las uvas y las bayas, tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, neuroprotectoras, anticancerígenas y antidiabéticas, además de ser inocuo para su consumo humano.

Los estudios preclínicos muestran resultados prometedores en el tratamiento de la EP con resveratrol, sin embargo, como ha sido señalado, los ensayos clínicos aún son escasos y controversiales. Por tal motivo, el propósito del presente estudio es determinar el efecto del consumo de resveratrol sobre el curso clínico de la EP en personas en proceso de envejecimiento.

ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad periodontal (EP), también conocida como periodontitis, es un padecimiento inflamatorio crónico, caracterizado por la destrucción del tejido conectivo que da soporte a los dientes [1]. Los pacientes con EP pueden presentar abscesos periodontales, pérdida de dientes, dolor y disminución en la calidad de vida [2]. Según los datos más recientes de la base de datos Global Health Data Exchange, la EP es actualmente la doceava condición más prevalente en todo el mundo. Además, la prevalencia acumulada ha aumentado en un 34% durante las últimas tres décadas y se espera que aumente en los próximos años [3].

La EP inicia por un cúmulo de bacterias, la producción excesiva de las especies reactivas de oxígeno (ERO) e inflamación crónica, que afectan al tejido periodontal, destruyen el ligamento periodontal, estimulan la osteoclastogénesis y disminuyen la diferenciación de los osteoblastos [4-9].

La prevalencia de la EP es significativamente más alta a partir de la quinta década de vida, debido a los cambios fisiológicos, microbiológicos e inmunológicos que suceden por el proceso natural de envejecimiento [2]. Además, existe una estrecha asociación entre la EP y enfermedades sistémicas como cardiopatías, aterosclerosis, artritis reumatoide, Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2 y, recientemente, se ha visto que complica el pronóstico y tratamiento de pacientes con COVID-19. Al respecto, la EP altera la respuesta inmunológica del huésped, asimismo el estado inflamatorio de la periodontitis y los productos bacterianos que se encuentran en este tejido, son capaces de viajar por el torrente sanguíneo a órganos distantes, provocando las enfermedades sistémicas antes señaladas [10-15]. Al respecto, considerando que la EP es un factor de riesgo para desarrollar o exacerbar diversos padecimientos sistémicos, se ha demostrado que el tratamiento de la EP reduce la incidencia de inflamación y complicaciones éstos [15-18].

Por otro lado, tanto el estrés oxidante (EO) e inflamación crónica (IC) son procesos altamente implicados en el envejecimiento y en el desarrollo de EP. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha demostrado la relación entre el EO y el envejecimiento, ya que tienen un efecto aditivo con la EP y otros padecimientos, lo que, a su vez, tiende a empeorar el grado de EO e IC y formar un círculo vicioso [18-20].

Considerando que la alteración fisiopatológica del estrés oxidante ligado a la inflamación crónica, constituye un factor clave para la EP, la prevención y el tratamiento convencionales de ésta, centrados únicamente en el manejo de patógenos bacterianos, son insuficientes [21]. En este sentido, existe la necesidad terapéutica de incrementar las defensas en los tejidos periodontales y para ello se están probando diversos compuestos como adyuvantes preventivos y terapéuticos prometedores para estas enfermedades [22, 23], entre ellos, el resveratrol.

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-stilbeno) es un polifenol perteneciente a la familia de los estilbenos, basado en una estructura común compartida, de dos restos fenilo conectados por un puente de metileno de dos carbonos. [24] Se encuentra en la piel de las uvas, las bayas y los cacahuates, con niveles considerablemente altos en el jugo de las uvas (0.19-0.96 mg / L) y el vino tinto (1.9 ± 1.7 mg / L) [25, 26]. El resveratrol se ha estudiado por sus efectos farmacológicos, incluidos las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras, hepatoprotectoras, anticancerígenas, antiateroscleróticas y antidiabéticas [27-30].

Se ha reportado que el resveratrol puede ayudar a mejorar la EP, debido a que controla la inflamación en la EP, es útil para tratar los defectos tisulares relacionados con la enfermedad y regenera el tejido óseo [31], además de controlar a uno de sus factores causales: la biopelícula dental [32].

Algunos estudios han evaluado los efectos de la administración de resveratrol sobre la periodontitis inducida experimentalmente, mostrando resultados prometedores, ya que se observó que el tratamiento con resveratrol previno la progresión de la EP en modelos animales [33].

Por otra parte, en un ensayo clínico realizado en 2017, se observó que los pacientes que consumieron resveratrol, disminuyeron la profundidad de las bolsas periodontales en comparación con el grupo control [34].

Sin embargo, en otro ensayo clínico con 43 pacientes con EP a los cuales se les suministró resveratrol durante 4 semanas, no se observaron cambios significativos en los parámetros clínicos ni antioxidantes, aunque si se observó una reducción en la IL-6 [35].

En este contexto, considerando que los estudios clínicos que investigan estos parámetros son escasos y controversiales, es necesario continuar con esta línea de investigación, para poder recomendar su uso clínico como coadyuvante en la prevención y tratamiento de EP.

Por tal motivo, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto del resveratrol sobre los niveles de los marcadores de estrés oxidante e inflamación cónica en la evolución clínica de la enfermedad periodontal en una población de adultos en proceso de envejecimiento?

CONTRIBUCIÓN

En el presente proyecto se suman conocimientos y esfuerzos de índole multidisciplinario, por parte de los participantes (odontólogos, médicos y QFB) con el propósito de determinar el efecto de la suplementación del resveratrol en los marcadores clínicos de EP, marcadores inflamatorios y de EO en pacientes con EP. En este contexto, la FES Zaragoza, como entidad multidisciplinaria que alberga dichas disciplinas, tiene la oportunidad de desarrollar el presente proyecto de investigación.

La EP es una enfermedad frecuente y crónica que influye en la salud pública y la calidad de vida, ya que no sólo se afecta la boca a nivel local, sino también repercute en otras enfermedades, afecta la autoestima, la digestión y la calidad de vida.

En los últimos años se han buscado diferentes alternativas y suplementos que puedan mejorar el estado de la EP. En este sentido, el resveratrol, es un polifenol que se encuentra en las uvas, las bayas y cacahuates, y se ha informado que tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, neuroprotectoras, anticancerígenas y antidiabéticas.

Dicho lo anterior, el efecto del resveratrol es un tema relevante, pertinente y vigente, debido a que se continúa evaluando su efecto en distintas patologías, incluyendo la EP [31], los resultados de las investigaciones son controversiales [32, 34, 35] y principalmente son en modelos animales [33]. Sumado a lo anterior, son escasas las publicaciones del efecto del resveratrol sobre la EP, por ello consideramos que será posible obtener los siguientes resultados después de su administración:

Una disminución en la profundidad de las bolsas periodontales, así como disminución en la inflamación gingival y en la pérdida ósea.

En cuanto a la concentración plasmática de isoprostanos y del daño al ADN se espera que se produzca una disminución. Mientras que, en el caso de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx, así como de la capacidad antioxidante total, se contempla que habrá un incremento en estos marcadores con lo cual, disminuirá el estrés oxidante.

Por otra parte, como consecuencia de la regulación de los mecanismos de señalización involucrados en la generación de citocinas, se espera que disminuya la síntesis de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, IL12p70, PCR y TNF- α), y que aumente la síntesis de las citocinas antiinflamatorias (IL-10). Controlando con ello el proceso inflamatorio crónico presente en la EP.

Finalmente, debido a los efectos que se han reportado del resveratrol [30], se espera una concentración menor de HbA1c y del perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos) y perfil renal (ácido úrico, creatinina y urea).

Lo anterior permitiría identificar y proponer estrategias para la prevención y el control de la EP, impactando sobre el control de otras enfermedades sistémicas, así como en las complicaciones asociadas, permitiendo disminuir las repercusiones sociales y económicas que causan estos problemas de salud pública en el proceso de envejecimiento, además de contribuir en la mejora de la calidad de vida de las personas.

Asimismo, como resultado de este proyecto y como parte de formación de recursos humanos para la investigación se generarán tesis de licenciatura; los resultados se difundirán en eventos académicos nacionales e internacionales y se publicarán dos artículos científicos, uno en una revista nacional y otro en una revista internacional.

HIPÓTESIS

Tomando en cuenta los reportes científicos respecto a la efectividad de la ingesta del resveratrol sobre la EP y sus propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias, suponemos que la administración oral de resveratrol mejorará la concentración sanguínea de los marcadores de estrés oxidante e inflamación crónica, así como de la evolución clínica de la EP de pacientes en proceso de envejecimiento.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar el efecto del resveratrol sobre la concentración sanguínea de marcadores de estrés oxidante e inflamación crónica y la evolución clínica de la enfermedad periodontal en una población de adultos en proceso de envejecimiento.

ESPECÍFICOS

Prioridad: 1

Evaluar el efecto del resveratrol sobre la evolución clínica la EP, evaluada mediante la profundidad de las bolsas periodontales, el índice gingival y radiografías, en adultos con EP en proceso de envejecimiento.

Prioridad: 2

Evaluar el efecto del resveratrol sobre la concentración sanguínea de los marcadores de estrés oxidante a través de la medición de isoprostanos, daño al ADN, actividad antioxidante total y la capacidad antioxidante de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peróxidasa (GPx) en adultos con EP en proceso de envejecimiento.

Prioridad: 3

Evaluar el efecto del resveratrol sobre la concentración sanguínea de los marcadores de inflamación crónica a través de la medición de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α en una población de adultos con EP en proceso de envejecimiento.

METAS ESPECÍFICAS

PRIMER AÑO

2. Reclutamiento de 60 adultos de 45 a 59 años de edad acorde con los criterios de inclusión. Los pacientes aceptados firmarán el consentimiento informado y se les aplicará un cuestionario de estilos de vida para conocer los hábitos pro-oxidantes y antioxidantes que pudieran incidir en los resultados, como son: tabaquismo, alcoholismo, consumo de bebidas con cafeína, consumo de bebidas con alto contenido de antioxidantes, la práctica de ejercicio y las horas de sueño. Estos cuestionarios son parte de un conjunto que integra la Evaluación Gerontológica Integral, la cual se aplica de rutina a los pacientes que participan en los protocolos de investigación de la Unidad de Gerontología de acuerdo con un protocolo ya estandarizado.

1. Medición basal de: i) la profundidad de las bolsas periodontales (PB); ii) índice gingival (IG); iii) índice de higiene oral simplificado (IHOS); iv) radiografías periapicales; v) glucosa en ayunas; vi) hemoglobina glucosilada; vii) perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos y HDL colesterol); viii) perfil renal (urea, ácido úrico y creatinina); ix) marcadores de estrés oxidante (isoprostanos, daño a ADN, capacidad antioxidante total y actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx) y x) marcadores de inflamación (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 y TNF- α) de los 60 adultos con EP en proceso de envejecimiento.

3. Posteriormente a todos los participantes se les realizará una profilaxis y se conformarán de manera aleatoria dos grupos de estudio: i) grupo experimental, que recibirá una cápsula con 500 mg de resveratrol cada 12 horas, diariamente durante 6 meses y ii) grupo placebo que recibirá una cápsula idéntica en apariencia. Dado que se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado triple ciego, el investigador, los pacientes y el analista no tendrán conocimiento respecto al tratamiento o placebo que tomarán.

4. Inicio de la administración del tratamiento al grupo experimental y al placebo.

5. Inicio de dos tesis de licenciatura.

6. Presentación de los resultados en un congreso nacional

7. Elaboración de un manuscrito para su publicación en una revista nacional.

SEGUNDO AÑO

1. Evaluación post-tratamiento de los parámetros clínicos, de estrés oxidante e inflamación crónica a los 6 meses a los adultos con EP de ambos grupos.

2. Conclusión de las tesis de licenciatura.

3. Presentación de los resultados en un congreso nacional y uno internacional.

4. Elaboración de un manuscrito para su publicación en una revista internacional con factor de impacto.

ESTRATEGIA METODOLÓGICA

Se invitará de forma individual y a través de redes sociales, a pacientes con EP. Una vez reclutados, se les proporcionará la información básica del proyecto en forma oral y escrita. A los participantes se les tomarán sus datos para generar grupos de comunicación vía telefónica y mediante redes sociales para mantener una comunicación constante, y se les proporcionarán folletos con la información básica del proyecto, junto con los datos de los profesores y estudiantes involucrados para mantener la comunicación. Dentro de los datos que se tomarán a los pacientes se incluirá una valoración bucal, la aplicación de un cuestionario de estilos de vida para conocer sus hábitos pro-oxidantes y antioxidantes que pudieran incidir en los resultados, como son: tabaquismo, alcoholismo, consumo de bebidas con cafeína, consumo de bebidas con alto contenido de antioxidantes, la práctica de ejercicio y las horas de sueño. Las evaluaciones tanto basal como a los 6 meses incluirán una revisión bucal, radiografías periapicales y toma de muestras sanguíneas por venopunción por personal calificado.

Posterior a que firmen el consentimiento informado (aprobado por el Comité de Bioética y Bioseguridad de la FES Zaragoza), se llevará a cabo un ensayo clínico aleatorizado triple ciego, con una muestra a conveniencia de 60 personas de 45 a 59 años, con residencia en la Ciudad de México, con diagnóstico clínico de EP, sexo indistinto, sin tabaquismo o alcoholismo, ni ingesta de antioxidantes u hormonales de reemplazo, en el caso de las mujeres.

Todos los participantes recibirán una profilaxis dental al momento de su inclusión al estudio. La muestra será dividida aleatoriamente en dos grupos: (i) experimental, recibirá dos cápsulas con 500 mg de resveratrol diariamente durante 6 meses y (ii) placebo, recibirán diariamente una cápsula de idéntica apariencia a las de los otros grupos durante 6 meses.

Pruebas para el diagnóstico de Enfermedad Periodontal

Para ello, se usará la sonda periodontal recomendada por la OMS, la cual está particularmente diseñada para una manipulación suave de los tejidos blandos ubicados alrededor de la pieza dentaria. La sonda presenta una porción codificada, la cual debe usarse con una fuerza suave para determinar la profundidad de la bolsa y para detectar la presencia de cálculo subgingival. Esta presión no debe ser mayor de 20 gramos.

La sonda se introduce entre el diente y la encía, lo más paralelamente posible a la superficie de la raíz. La profundidad del surco gingivodentario se determina observando la marca, al nivel del margen gingival. El extremo de la sonda debe mantener el contacto con la superficie de la raíz. Los sitios recomendados para el sondaje son el mesial y el distal en las superficies vestibular y punto medio de la superficie palatina/lingual.

Se procede a determinar la profundidad de las bolsas desde la línea amelocementaria en las partes mesiales, vestibulares, distales y linguales de cada uno de los dientes en evaluación. Se anotará la presencia de sangrado gingival en el momento de la exploración.

Para el índice gingival se ocupará el de Löe y Silness. En él, se valora la inflamación de cada una de las cuatro zonas gingivales del diente (vestibular, mesial, distal y lingual) y se asigna un valor de cero a tres.

Las radiografías periapicales serán tomadas utilizando la técnica de paralelismo. Para ello se ubicará al paciente, respetando los protocolos de radio protección, y se hará que muerda el posicionador con la película previamente colocada. La película quedará paralela al eje longitudinal de la pieza a examinar. La incidencia del cono será también perpendicular a la película y al eje longitudinal del diente.

Finalmente, para la determinación de la presencia de biopelícula y cálculo dental se ocupará el índice de higiene oral simplificado, el cual mide 6 superficies dentales y se valora en una escala de 0 a 3 la presencia de biopelícula o cálculo dental.

Técnicas bioquímicas

A los sujetos participantes en el estudio con ayuno de al menos 8 horas, se les tomarán muestras sanguíneas en tubos al vacío con heparina como anticoagulante entre 7-9 am, para la cuantificación de los marcadores de

estrés oxidante a través de las técnicas de isoprostanos mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA), daño a ADN por electroforesis alcalina, capacidad antioxidante total y actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) mediante técnicas espectrofotométricas empleando estuches comerciales de Randox Laboratories Ltd.

Para la determinación de glucosa, perfil de lípidos y perfil renal, que se llevará a cabo en un equipo automatizado (Selectra Junior), se emplearán estuches comerciales (Randox Laboratories Ltd.). Las muestras se tomarán en tubos al vacío sin anticoagulante, para la obtención de suero.

En cuanto a la medición de marcadores de inflamación crónica, se realizará mediante citometría de flujo para conocer los niveles de IL-18, IL-6, IL8, IL-10 y TNF- α , con estuche comercial de BD. Las muestras se tomarán en tubos al vacío sin anticoagulante, para la obtención de suero.

Análisis estadístico

Los datos serán analizados utilizando medidas descriptivas, promedio y desviación estándar (DE) y como prueba de comparación, ANOVA de medidas repetidas, completando el análisis con algunas correlaciones entre los marcadores. Para todas las pruebas considerará un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Para tal efecto se empleará el paquete estadístico SPSS Versión 20.0.

¿Su estrategia metodológica requiere visto bueno de un comité de Ética? **Sí**

Carta de Comité de Ética [Aval de Bioetica_Proyecto_Dra Beatriz Hernandez.pdf](#)

¿El planteamiento de su propuesta requiere el uso de la presentación de fórmulas, ecuaciones o gráficas? **No**

BIBLIOGRAFÍA CITADA EN LA PROPUESTA

1. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol* 2000. 2006; 40: 11-28.
2. Ortíz-Barrios LB, Granados-García V, Cruz-Hervert P et al. The impact of poor oral health on the oral health-related quality of life (OHRQoL) in older adults: the oral health status through a latent class analysis. *BMC Oral Health*. 2019; 19(1): 141
3. Nocini R, Lippi G, Mattiuzzi C. Periodontal disease: The portrait of an epidemic. *J. Public Health Emerg*. 2020; 4:10. doi: 10.21037/jphe.2020.03.01.
4. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(7): 481-90. doi: 10.1038/nrmicro2337.
5. Liu C, Mo L, Niu Y, Li X et al. The Role of Reactive Oxygen Species and Autophagy in Periodontitis and Their Potential Linkage. *Front Physiol*. 2017; 8: 439. doi: 10.3389/fphys.2017.00439.
6. Vincent RR, Appukuttan D, Prakash PSG et al. Oxidative stress: Role in pathogenesis of periodontal disease. *Int. J. Pharm. Biol. Sci*. 2017;8: 1033-1041. doi: 10.22376/ijpbs.2017.8.3.b1033-1041.
7. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front. Physiol*. 2017; 8:910. doi: 10.3389/fphys.2017.00910.
8. Gumus P, Huseyinalemardoglu B, Buduneli N. The role of oxidative stress in the interaction of periodontal disease with systemic diseases or conditions. *Oxid. Antioxid. Med. Sci*. 2016;5: 33-38. doi: 10.5455/oams.310516.rv.024.
9. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol* 2000. 2020; 84(1): 45-68.
10. Espinoza-Espinoza DAK, Dulanto-Vargas JA, Cáceres-LaTorre OA et al. Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2021; 11(6): 626-638. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_189_21.
11. Ketabi M, Meybodi FR, Asgari MR. The association between periodontal disease parameters and severity of atherosclerosis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2016;13(3):250-255. doi:10.4103/1735-3327.182185
12. Qiao Y, Wang Z, Li Y et al. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2020; 87(6): 556-564. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.04.024.
13. Kanagasalingam S, Chukkapalli SS, Welbury R et al. *Porphyromonas gingivalis* is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020; 4(1): 501-511. doi: 10.3233/ADR-200250.
14. Stöhr J, Barbaresko J, Neuenschwander M et al. Bidirectional association between periodontal disease and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 13686.
15. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(2): 72-80.
16. Khondkaryan L, Margaryan S, Poghosyan D et al. Impaired Inflammatory Response to LPS in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Inflam*. 2018; 2018:2157434. doi:10.1155/2018/2157434
17. Kothari V, Galdo JA, Mathews ST. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J Inflamm Res*. 2016; 9:27-38. doi: 10.2147/JIR.S86917.
18. Mendoza-Núñez VM, Rosado-Pérez J, Santiago-Osorio E et al. Aging linked to type 2 diabetes increases oxidative stress and chronic inflammation. *Rejuvenation Res*. 2011; 14(1):25-31.
19. Mendoza-Núñez VM, Ruiz-Ramos M, Sánchez-Rodríguez MA et al. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 213(3):261-8. doi: 10.1620/tjem.213.261.
20. Mendoza-Núñez VM, Hernández-Monjaraz B, Santiago-Osorio E et al. Tai Chi exercise increases SOD activity and total antioxidant status in saliva and is linked to an improvement of periodontal disease in the elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 603853.
21. Gumus P, Huseyinalemardoglu B, Buduneli N. The role of oxidative stress in the interaction of periodontal disease with systemic diseases or conditions. *Oxid. Antioxid. Med. Sci*. 2016; 5: 33-38. doi: 10.5455/oams.310516.rv.024.
22. San Miguel SM, Opperman LA, Allen EP et al. Bioactive polyphenol antioxidants protect oral fibroblasts from ROS-inducing agents. *Arch Oral Biol*. 2012; 57(12): 1657-67. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.04.021.
23. Costa FPD, Puty B, Nogueira LS et al. Piceatannol Increases Antioxidant Defense and Reduces Cell Death in Human Periodontal Ligament Fibroblast under Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):16.

24. Bahar B, Singhrao SK. An evaluation of the molecular mode of action of trans-resveratrol in the *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide challenged neuronal cell model. *Mol Biol Rep.* 2021; 48(1): 147-156.
25. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2009; 2: 270-278. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498
26. Burns J, Yokota T, Ashihara H et al. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50: 3337-3340. doi: 10.1021/jf0112973
27. Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chem.* 2007; 101:449-457. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.01.047.
28. Prasad K. Resveratrol, wine, and atherosclerosis. *Int. J. Angiol.* 2012; 21: 7-18. doi: 10.1055/s-0032-1306417.
29. Carrizzo A, Forte M, Damato A et al. Antioxidant effects of resveratrol in cardiovascular, cerebral and metabolic diseases. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 61: 215-226.
30. Carter LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: Focus on in vivo evidence. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21: R209-R225. doi: 10.1530/ERC-13-0171.
31. Adhikari N, Prasad Aryal Y, Jung JK et al. Resveratrol enhances bone formation by modulating inflammation in the mouse periodontitis model. *J Periodontal Res.* 2021; 56(4):735-745. doi: 10.1111/jre.12870.
32. Kugaji MS, Kumbar VM, Peram MR et al. Effect of Resveratrol on biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *APMIS.* 2019; 127(4): 187-195. doi: 10.1111/apm.12930.
33. Andrade EF, Orlando DR, Araújo AMS et al. Can Resveratrol Treatment Control the Progression of Induced Periodontal Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Nutrients.* 2019; 11(5):953. doi:10.3390/nu11050953
34. Zare Javid A, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA et al. 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; 31(1): 108-114. doi: 10.1002/pt
35. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA et al. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(4): 2769-2774.

INFRAESTRUCTURA CON LA QUE CUENTAN PARA EL DESARROLLO DEL PROYECTO

El proyecto se desarrollará en dos de las Clínicas Universitarias de Atención a la Salud (clínica Zaragoza y clínica los Reyes) así como en el laboratorio de investigación en gerontología, que está ubicado en la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Zaragoza de la FES Zaragoza. Las tres sedes, cuentan con las instalaciones, equipo y material necesario para la organización logística de la investigación, así como para la toma, y análisis de las muestras.

Contamos con la infraestructura y con el siguiente equipo para llevar a cabo el proyecto de investigación:

- Potenciómetro MP 220.
- Balanza Analítica Explorer PRO OHAUS EP124C
- Microcentrífuga refrigerada MicroCL17/17R
- Sistema Purificador de agua Barnstead EASY Pure RoDi
- HPLC KNAUER
- Analizador Químico Automático Selectra Junior
- Analizador de Hematología Micros 60
- Lector de ELISA
- Espectrofotómetro Multiskan GO, Thermo Scientific
- Citómetro de flujo BD FACSAria II
- Refrigerador Criotec CFX-13
- Ultracongelador Thermo Fisher Scientific
- Rayos X dental Corix 70 NG
- Autoclave Lorma 12