



## Caso clínico

**Efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2. Caso clínico***Effect of resveratrol on oxidant stress markers and cognitive functions in an older adult with type 2 diabetes mellitus. Clinical case***Christian García-García<sup>1</sup> y Mirna Ruiz-Ramos<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Pasante de la carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM<sup>2</sup> Profesora de tiempo completo de la carrera de QFB, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

**Introducción.** El resveratrol es un nutraceutico que se encuentra en diversos frutos rojos y en el vino, se ha utilizado como coadyuvante en diversas patologías, ya que puede disminuir el estrés oxidante (EOx) y la inflamación crónica (IC). En este sentido, se ha observado que, tras su administración en animales, disminuye el EOx y mejora la neurogénesis; sin embargo, las evidencias en estudios con humanos son inconsistentes. Por tal motivo, se presenta un caso clínico del efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor. **Caso clínico.** Adulta mayor de 63 años de edad, a quien se le administró una dosis diaria de 1000 mg/día de resveratrol durante 12 meses. Se le realizó la evaluación de los marcadores de EOx y funciones cognitivas al inicio y final del tratamiento. Se encontró que los marcadores del sistema antioxidante aumentaron y mejoró en aprendizaje verbal, fluidez verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que el consumo del resveratrol a dosis de 1000mg/día durante 12 meses mejorar el sistema antioxidante y las funciones cognitivas del adulto mayor, sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para confirmar nuestros resultados.

**Palabras clave:** Resveratrol, estrés oxidante, funciones cognitivas, diabetes mellitus, polifenoles

**ABSTRACT**

**Introduction.** Resveratrol is a nutraceutical found in various red fruits and wine; it has been used as an adjuvant in various pathologies, since it can reduce oxidative stress (OxS) and chronic inflammation. In this sense, it has been observed that, after administration in animals, OxS decreases and neurogenesis improves; however, evidence from human studies is inconsistent. Therefore, it is presented a clinical case of the effect of resveratrol on oxidant stress markers and cognitive functions in an older adult. **Case report.** Older adult of 63 years of age, who was administered a dose of 1000 mg/day of resveratrol for 12 months. Evaluation of OxS markers and cognitive functions was carried out at the beginning and end of treatment. It was found that markers of the antioxidant system increased and improved verbal learning, verbal fluency, processing speed and working memory. **Conclusion.** Our findings suggest that the consumption of resveratrol at a dose of 1000 mg/day for 12 months improves the antioxidant system and cognitive functions of the elderly; however, it is necessary to conduct randomized clinical trials to confirm our results.

**Keywords:** Resveratrol, oxidant stress, cognitive functions, diabetes mellitus, polyphenols

**Correspondencia:** Mirna Ruiz-Ramos

E.mail: mirna1411@yahoo.com.mx

Artículo recibido: 25 de mayo de 2023

Artículo aceptado: 14 de noviembre de 2023

García-García C y Ruiz-Ramos M. Efecto del resveratrol sobre los marcadores de estrés oxidante y las funciones cognitivas en un adulto mayor con diabetes mellitus tipo 2. Caso clínico. CyRS. 2023; 5(2): 15-22. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.3>



## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se relaciona con un aumento del estrés oxidante (EOx), el cual provoca vulnerabilidad para la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo 2 (DM2), hipertensión y demencia entre otras,<sup>1</sup> así como un deterioro en las funciones cognitivas (FC), principalmente en la memoria de trabajo, inhibición cognitiva, velocidad de procesamiento y, en menor medida, en memoria episódica. Este declive de las FC no afecta la funcionalidad física y social de la persona,<sup>2</sup> a menos que progrese la afectación hasta la enfermedad Alzheimer (EA) o demencia vascular, cuyas FC se afectan significativamente y repercuten en la autonomía e independencia de la persona.<sup>3</sup>

Uno de los principales retos en la vejez es mantener las FC, para mantener un envejecimiento saludable. Al respecto, se estima que el número de personas con demencia en todo el mundo se incrementará de 57.4 millones de casos en 2019 a 152.8 (130.8-175.9) millones de casos en 2050.<sup>4</sup> Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de una demencia es la DM2.<sup>5</sup> Esta enfermedad es de alta prevalencia en la población adulta. Se estima que en México de 1990 a 2022 aumentó de 9.5% a 18.3%.<sup>6</sup> La DM2 puede incrementar los niveles de EOx e inflamación crónica (IC) en el cerebro, tras lo cual se dañan los vasos sanguíneos y con ello se incrementa la probabilidad de afectar las FC.<sup>7</sup>

Para mantener las FC se han propuesto varias alternativas relacionadas con el cambio del estilo de vida, como practicar ejercicio físico, vida socialmente activa y alimentación saludable, entre otros.<sup>8</sup> En este sentido, se ha propuesto que el consumo de resveratrol (RV) como complemento terapéutico de la DM2, para mantener las FC y prevenir la EA en adultos mayores.<sup>9</sup>

El RV es un polifenol presente principalmente en plantas y frutos como cacahuetes, nueces, pistachos, moras, arándanos y, sobre todo, en la uva y el vino tinto, tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, reduce las placas seniles en el cerebro, facilita la neurogénesis y activa a la sirtuina 1 (SRT1). La SRT1 es una proteína asociada con la activación de mecanismos que disminuyen la apoptosis, la neuroinflamación y el EOx en células del hipocampo. También se encontró que tiene un efecto protector en caso de daño cerebrovascular.<sup>10,11</sup>

En modelos animales se ha reportado que el RV disminuye el EOx,<sup>12</sup> incrementa factores neuroprotectores y

mejora las FC de ratones<sup>13</sup> y primates.<sup>14</sup> Sin embargo, su efecto en los humanos es controversial. En algunos estudios con la administración aguda (menos de 3 meses) de RV con dosis de 250mg y 500mg se ha observado un incremento en el flujo sanguíneo en la corteza frontal en adultos jóvenes.<sup>15</sup> Asimismo, el consumo de RV con dosis de 75mg o 300mg en personas con DM2 se ha reportado un mejor rendimiento en pruebas cognitivas.<sup>16</sup>

No obstante, son escasos los estudios sobre el efecto del consumo de RV a largo plazo en adultos mayores. En dos ensayos clínicos se encontró que el consumo 150mg y 200mg de RV y 350mg de quercetina por 12 meses, no mostró mejoría en memoria inmediata o en memoria diferida.<sup>17,18</sup> Sin embargo, en otro ensayo clínico en dosis de 200mg de RV y 350 de quercetina por 26 semanas encontraron resultados positivos.<sup>19</sup>

Una explicación de las inconsistencias en los estudios puede ser por las dosis y el tiempo de consumo de RV. En otro ensayo clínico en el que administraron 1000mg de RV se encontró un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento después de 90 días.<sup>20</sup> Considerando lo reportado en la literatura se presenta el siguiente caso con el objetivo de analizar el efecto del RV en una adulta mayor con DM2, quien consumió RV a dosis de 1000mg/día durante 12 meses.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años de edad, de nivel socioeconómico bajo, con 8 años de escolaridad, trabajó de secretaria, actualmente, se dedica sólo a su hogar. Es casada, vive con su hijo y con su esposo, tiene 10 años con DM2, para la cual consume Glimepirida de 4mg dos veces al día. Es sedentaria, no consume bebidas alcohólicas y no reporta tabaquismo o comorbilidad.

Previo consentimiento informado, se le midió la tensión arterial normal (110/80 mmHg). Además, se aplicó la escala de depresión de Yesavage, Escala de Atenas de insomnio, detectando insomnio (duerme 6 horas al día) sin depresión. Asimismo, obtuvo un puntaje alto en emociones negativas de PANAS (Escala de afecto positivo y negativo). Posteriormente, se le tomó una muestra sanguínea (con ayuno de 8 horas) en tubo al vacío con heparina como anticoagulante, para la cuantificación de los marcadores de EOx, a través de lipoperóxidos

(LPO), isoprostanos (8-Iso) por ensayo inmunoenzimático (ELISA), antioxidante totales (TAS, Total antioxidant status) y actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) mediante técnicas espectrofotométricas, con estuches comerciales de Randox Laboratories Ltd.

Para evaluar las funciones cognitivas se utilizaron los siguientes instrumentos: (i) Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en Ingles); (ii) Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT, por sus siglas en ingles); se evaluó la fluidez verbal fonológica y semántica;<sup>21</sup> para la memoria de trabajo se utilizó el test de sucesión de números y letras;<sup>22</sup> para la velocidad de procesamiento se utilizó el test de modalidades de dígitos y símbolos (SDMT).<sup>23</sup>

Posterior a la serie de pruebas iniciales, la participante consumió una cápsula de 1000mg de resveratrol diariamente por 12 meses. Cabe mencionar que, como la

paciente era parte de un ensayo clínico aleatorizado, no sabía si lo que consumía era RV o placebo. Esto se conoció una vez terminado el estudio.

Posterior al tratamiento con RV, se realizó la batería de pruebas nuevamente.

En cuanto a las características psicológicas y cognitivas del paciente posterior a la administración de RV, el paciente no presenta algún cambio significativo a los 12 meses en estos parámetros (Cuadro 1).

Con respecto a los marcadores de EOx, en la medición basal se encontró una deficiencia en los marcadores del sistema antioxidante, actividad de las enzimas CAT, SOD y GPx, así como la TAS, mientras que los niveles plasmáticos de 8-Iso se encontraban altos. Después del consumo de resveratrol por 12 meses el sistema antioxidante mejoró y los 8-Iso disminuyeron significativamente (Cuadro 2).

**Cuadro 1: Características psicológicas de la paciente pre y post consumo de resveratrol por 12 meses.**

	Basal	12 meses
Depresión (GDS-30)	7	9
Memoria subjetiva total	36*	44
Insomnio	9	8
Emociones positivas	34	35
Emociones Negativas	29*	25
Calidad de vida	85	83
Presión arterial (mmHg)		
Sistólica	110	120
Diastólica	80	90

\*Mayor puntuación indica un peor resultado.



**Cuadro 2. Marcadores de estrés oxidante pre y post intervención con 1000 mg de resveratrol durante 12 meses.**

	Basal	12 meses
LPO ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.247	0.238
8-Iso (pg/mL)	96	53
TAS (mmol/L)	0.77	1.36
SOD (UI/L)	149	181
GPx (UI/L)	3380	6087
CAT ( $10^4$ UI/gHb)	3.2	4.3

LPO: lipoperóxidos; 8-Iso, isoprostanos; TAS: total antioxidant status; capacidad antioxidante total; SOD: superóxido dismutasa; GPx: glutatión peroxidasa; CAT: catalasa.

En cuanto a los cambios cognitivos, la participante presentaba deterioro cognitivo leve en la medición basal, con afectación en la memoria episódica, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento para alguien de su edad y escolaridad. Después de doce meses del consumo de RV mejoró el rendimiento en memoria episódica, particularmente en aprendizaje, fluidez fonológica y semántica, y levemente en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (Cuadro 3).

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente caso clínico fue analizar el efecto del RV sobre los marcadores de EOX y las FC de una persona adulta mayor con DM2. Se encontró que después de un año de consumir 1000mg/día de RV, tanto los marcadores de estrés oxidante como las funciones cognitivas de la paciente mejoraron. Con respecto al EOX disminuyeron los LPO y los 8-Iso, mientras que aumentó la capacidad antioxidante de las enzimas SOD, GPx y CAT, así como la TAS, lo que sugiere que el consumo del RV promueve la síntesis de las enzimas antioxidantes, optimizando la función del sistema antioxidante del adulto mayor. Contrastando estos resultados con los reportados en la literatura, encontramos que coinciden con otras investigaciones en donde se reporta una disminución de LPO después de la suplementación de 200 mg diarios de resveratrol por 24 semanas,<sup>24</sup> un aumento de la TAS y la actividad de la SOD con el consumo de 800 mg durante 2 meses,<sup>25</sup> aumento de la TAS

con 40 y 500 mg de resveratrol durante 6 meses,<sup>26</sup> y un aumento de la TAS con una disminución del EOX con un consumo de 1000 mg durante 6 meses,<sup>27</sup> por lo que se puede inferir que en este caso, el consumo de RV por 12 meses disminuyó el EOX, al mejorar el sistema antioxidante y bajar los niveles de LPO e 8-Iso, de la participante.

En cuanto a las funciones cognitivas, la paciente mejoró el rendimiento en aprendizaje, fluidez semántica y fonológica y levemente en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.

La participante tenía un puntaje en el MoCA que se puede considerar como probable deterioro cognitivo, debido a que obtuvo dos puntos menos de lo esperado para alguien de su edad y escolaridad (obtiene 24).<sup>21</sup> Sin embargo, en las otras pruebas neuropsicológicas aplicadas la puntuación estaba dentro de los parámetros normales, las cuales permiten analizar los procesos cognitivos con mejor precisión. En otras investigaciones se ha recomendado un punto de corte para el MoCA de 24 a 19, dependiendo de la escolaridad, para diagnosticar probable deterioro cognitivo.<sup>28</sup> Tomando en cuenta esos datos, hay valorar si no se trataba de un caso falso positivo de deterioro cognitivo.

Lo reportado en el presente caso clínico contrasta con lo encontrado en otros estudios sobre el efecto de RV. En una investigación con 46 participantes, de los cuales 23

**Cuadro 3. Cambios cognitivos pre y post intervención con 1000mg de resveratrol durante 12 meses.**

	Basal	12 meses	Valores de referencia
MoCA	24	24	>25
Fluidez fonológica	18	23	>15
Fluidez semántica	19	26	>18
Ensayo 1	4	4	>5
Ensayo 5	13	11	>12
Aprendizaje	42	53	>44
Ensayo 7	12	11	>11
Reconocimiento	12	14	>11
Sucesión de números y letras	17	20	>10
SDMT	31	37	>24

MoCA: Evaluación cognitiva de Montreal; SDMT: Test de modalidades de dígitos de símbolo.

recibieron una dosis de 200 mg RV y 320 mg de quercetina por 26 semanas, encontraron que mejora la memoria diferida e inmediata, sin cambio en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y fluidez verbal.<sup>19</sup> Por otro lado, en un ensayo clínico cruzado con 110 participantes y 12 meses de seguimiento con dosis de 150 mg, se encontró mejoría en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, pero no en la memoria episódica.<sup>18</sup> Por último, en otra investigación con 40 participantes, a los que 18 se les dio una dosis de 200 mg de RV y 350 mg quercetina por 26 semanas, no encontraron mejoría en memoria episódica en ninguno de los indicadores.<sup>17</sup>

La diferencia encontrada en nuestro estudio, en comparación con los anteriores se pudo deber a la dosis consumida por la paciente. Nosotros administramos una dosis de 1000 mg/día de RV, que es casi el triple de la utilizada en las investigaciones mencionadas. En otro estudio que se realizó con 32 personas a las que se les administró una dosis de 300 mg (12 participantes) y 1000 mg (10 participantes) durante 90 días, se encontró un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento en la dosis de 100 mg de RV, sin embargo, no se encontró un efecto en ninguna de las dosis en memoria episódica, memoria de trabajo o fluidez verbal.<sup>20</sup> Por lo que tal

vez la dosis de 1000 mg/día de RV no tenga un efecto. Sin embargo, el tiempo fue menor que en el caso clínico presentado (12 meses vs. 3 meses), por lo que también es necesario considerar el tiempo de administración.

Las inconsistencias encontradas en los estudios con humanos, contrasta con lo reportado sobre el efecto del RV en el cerebro. En estos estudios se reporta que el RV tiene capacidad antioxidante y antiinflamatorio que puede proteger el tejido cerebral contra un aumento del anión superóxido y contra la disminución de la función vascular dependiente del óxido nítrico sintasa endotelial y la enzima óxido nítrico sintetasa neuronal.<sup>10</sup> También se asocia con provocar la activación de células troncales neurales inactivas y potenciar su capacidad neurogénica en el hipocampo.<sup>29</sup> Además facilita la neurogénesis y la activación de la sirtuina 1 (SRT1).<sup>30</sup>

Las diferencias entre los estudios con animales y personas se pueden explicar por la baja biodisponibilidad del RV. Este polifenol se une en el intestino delgado y el hígado con sulfatos y glucurónidos que aumentan la solubilidad acuosa del RV y reduce el flujo a través de las membranas, lo que evita que las moléculas no polares interactúen con las macromoléculas esenciales y





permite la excreción renal a través de la orina. Motivo por el cual sólo una pequeña cantidad del RV consumido vía oral se encuentra en plasma para pasar a otros tejidos.<sup>31</sup> Además, es posible que no alcance a pasar la barrera hematoencefálica.<sup>32</sup>

El RV tiene una rápida metabolización y baja biodisponibilidad. Sin embargo, hay evidencia de que puede ayudar a reducir los efectos neurocognitivos de varias patologías como problemas vasculares,<sup>33</sup> Parkinson<sup>34</sup> o los síntomas de infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida.<sup>35</sup> Considerando lo anterior es conveniente continuar con esta línea de investigación, considerando la biodisponibilidad del RV, entre las alternativas se encuentran el uso de sustancias análogas (ej. Isorhapontigenina), su administración con otras sustancias (ej. Piperina) por otras vías de administración (inhalada, transdérmica, de nariz a cerebro) y una de las alternativas más prometedoras es el uso de la nanotecnología.<sup>36</sup>

Al ser un estudio de caso clínico, lo encontrado en este trabajo es limitado, por lo que es necesario realizar ensayos clínico con tamaño de muestra representativos, diferentes dosis y tiempos de administración de RV, que evalúen el efecto sobre los marcadores de EOx y FC a largo plazo.

## CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que el consumo de RV a dosis de 1000 mg/día durante 12 meses tiene un efecto significativo sobre los marcadores de EOx y las funciones cognitivas en adultos mayores con DM2, sobre todo en el aprendizaje, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la fluidez verbal. Sin embargo, necesario realizar ensayos clínicos para confirmar nuestros resultados.

## FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue apoyada por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-UNAM) (PAPIIT IN308120)

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. José Miguel Sánchez Nieto por su apoyo para la aplicación, análisis e interpretación de las pruebas neuropsicológicas.

## REFERENCIAS

1. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, Aleman L, Chiong M, Garcia L, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? *Free Radic Biol Med*. 2018; 124: 61-78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.084.
2. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging*. 2019; 34(1): 17-24. doi: 10.1037/PAG000288
3. Schooler C. Use It-and Keep It, Longer, Probably: A Reply to Salthouse (2006). *Perspect Psychol Sci*. 2007; 2(1): 24-9. doi: 10.1111/J.1745-6916.2007.00026.X
4. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7(2): e105-25. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
5. Sharma G, Parihar A, Talaiya T, Dubey K, Porwal B, Parihar MS. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020; 31(2). doi: 10.1515/JB-CPP-2019-0105
6. Seiglie JA, Franco RR, Wirtz VJ, Meigs JB, Mendoza MA, Miranda JJ, et al. Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 177. doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.108927
7. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*. 2020; 38(3): 281-90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140
8. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol Sci Public Interest*. 2008; 9(1): 1-65. doi: 10.1111/J.1539-6053.2009.01034.X
9. Wong RHX, Howe PRC. Resveratrol and cognitive performance: Selecting the evidence. *Pharmacol Res. Academic Press*. 2018; 128: 403. doi: 10.1016/J.PHRS.2017.09.018

10. Abdelsalam SA, Renu K, Zahra HA, Abdallah BM, Ali EM, Veeraraghavan VP et al. Polyphenols Mediate Neuroprotection in Cerebral Ischemic Stroke-An Update. *Nutrients*. 2023; 15(5): 1107. doi: 10.3390/NU15051107
11. Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and Neuroprotection: Impact and Its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2020; 11. doi: 10.3389/FPHAR.2020.619024
12. Szkudelska K, Okulicz M, Hertig I, Szkudelski T. Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biomed Pharmacother*. 2020; 125: 110026. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110026.
13. Khorshidi F, Poljak A, Liu Y, Lo JW, Crawford JD, Sachdev PS. Resveratrol: A « miracle » drug in neuropsychiatry or a cognitive enhancer for mice only? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021; 65. doi: 10.1016/J.ARR.2020.101199
14. Dal-Pan A, Pifferi F, Marchal J, Picq JL, Aujard F. Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS One*; 2011; 6(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016581
15. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okeillo EJ, Wilde A, et al. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6): 1590 7. doi: 10.3945/AJCN.2009.28641
16. Wong RHX, Raederstorff D, Howe PRC. Acute Resveratrol Consumption Improves Neurovascular Coupling Capacity in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016; 8(7). doi: 10.3390/NU8070425
17. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci*. 2017; 11(3). doi: 10.3389/FNINS.2017.00105
18. Thaug Zaw JJ, Howe PR, Wong RH. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr*. 2021; 40(3): 820 9. doi: 10.1016/J.CLNU.2020.08.025
19. Veronica Witte A, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014; 34(23): 7862 70. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014
20. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatar ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2018; 24(7): 725 32. doi: 10.1089/ACM.2017.0398
21. Villa-Rodríguez MÁ, Navara-Calvillo ME, Villaseñor Cabrera T de J. *Neuropsicología clínica hospitalaria*. Cd. México: Manual Moderno; 2017.
22. Weschler D. *Escala Wescheler de inteligencia para adultos-IV Manual de aplicación*. México: Manual Moderno; 2014.
23. Arango-Lasprilla JC, Rivera D, Rodríguez G, Garza MT, Galarza-Del-Angel J, Rodríguez W, et al. Symbol Digit Modalities Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 2015; 37(4): 625 38. doi: 10.3233/NRE-151282
24. 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*. 2022; 66: 102819. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102819.
25. Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018; 55(4): 341-353. doi: 10.1007/s00592-017-1098-3.
26. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzio V, Lombardo G, Rosato R, et al. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol*. 2018; 55(4): 331-340. doi: 10.1007/s00592-017-1097-4.



27. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Effect of Resveratrol on Markers of Oxidative Stress and Sirtuin 1 in Elderly Adults with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7422. doi: 10.3390/ijms24087422.
28. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Soler D, Castro J, Castillo P, et al. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Médica Colombiana.* 2016; 41(4): 221 8.
29. Buglio DS, Marton LT, Laurindo LF, Guiguer EL, Araújo AC, Buchaim RL, et al. The Role of Resveratrol in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Med Food.* 2022; 25(8): 797 806. doi: 10.1089/JMF.2021.0084
30. Surya K, Manickam N, Jayachandran KS, Kandasamy M, Anusuyadevi M. Resveratrol Mediated Regulation of Hippocampal Neuroregenerative Plasticity via SIRT1 Pathway in Synergy with Wnt Signaling: Neurotherapeutic Implications to Mitigate Memory Loss in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022; 1 17. doi: 10.3233/JAD-220559
31. Smoliga JM, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: If low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules.* 2014; 19(11): 17154 72. doi: 10.3390/molecules191117154
32. Terracina S, Petrella C, Francati S, Lucarelli M, Barbato C, Minni A, et al. Antioxidant Intervention to Improve Cognition in the Aging Brain: The Example of Hydroxytyrosol and Resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24): 15674. doi: 10.3390/ijms232415674.
33. Teimouri M, Homayouni-Tabrizi M, Rajabian A, Amiri H, Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2022; 70: 102863. doi: 10.1016/j.ctim.2022.102863.
34. Dos Santos MG, Schimith LE, André-Miral C, Mucillo-Baisch AL, Arbo BD, Hort MA. Neuroprotective Effects of Resveratrol in In vivo and In vitro Experimental Models of Parkinson's Disease: a Systematic Review. *Neurotox Res. Springer.* 2022; 40(1): 319 45. doi: 10.1007/S12640-021-00450-X
35. Figarola-Centurión I, Escoto-Delgadillo M, González-Enríquez GV, Gutiérrez-Sevilla JE, Vázquez-Valls E, Torres-Mendoza BM. Sirtuins Modulation: A Promising Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Impairments. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(2). doi: 10.3390/IJMS23020643
36. de Vries K, Strydom M, Steenkamp V. A Brief Updated Review of Advances to Enhance Resveratrol's Bioavailability. *Molecules.* 2021; 26(14): 4367. doi: 10.3390/molecules26144367.