



# Beneficios de los compuestos fenólicos en la salud. Efectos en la obesidad.

**Lic. Diahann J. Perdicaro**

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular  
Facultad de Ciencias Médicas-UNCUYO.  
IMBECU – CONICET. Mendoza  
[dperdicaro@fcm.uncu.edu.ar](mailto:dperdicaro@fcm.uncu.edu.ar)

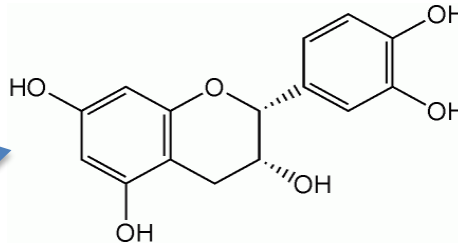




La obesidad y el sobrepeso constituyen en la actualidad uno de los problemas de salud pública más relevante en el mundo entero. La acumulación del tejido adiposo, principalmente visceral, constituye un importante factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Por otro lado, compuestos bioactivos de origen vegetal como los polifenoles han demostrado poseer potenciales efectos benéficos en la salud cardiovascular y en el síndrome metabólico. Tanto la uva como el orujo contienen altas concentraciones de catequina, epicatequina, resveratrol y quercetina. Resultados de nuestro grupo de trabajo demostraron que alimentos ricos en polifenoles pueden atenuar la inflamación del tejido adiposo y la incidencia de arritmias de reperfusión en un modelo experimental de síndrome metabólico inducido por sobrecarga de grasa y/o fructosa.

# Compuestos fenólicos

Metabolitos secundarios



- Crecimiento
- Lignificación
- Pigmentación
- Resistencia contra patógenos
- Estrés ambiental

Fraga CG et al., Mol Aspects Med 31(6):435-45 2010.

Galleano M et al., Ann N Y Acad Sci 1259:87-94. 2012.



# Compuestos fenólicos

Estudios muestran una relación inversa entre el consumo de frutas y verduras y el desarrollo patologías asociadas al Síndrome metabólico, tales como ECV y DT2.



Antioxidante

*Antiinflamatorio*

*Vasodilatador*



aga CG et al., Mol Aspects Med 31(6):435-45 2010.

Galleano M et al., Ann N Y Acad Sci 1259:87-94. 2012.

Hertog, M. G. et al; Study. Lancet 1998, 342, (8878), 1007-11.

# Mendoza



- ✓ Provincia más relevante a nivel de producción vitivinícola en nuestro país.
- ✓ Malbec la variedad emblemática

✓ Miles de toneladas de este residuo se producen al año= problema ecológico

✓ Aún conserva una alta concentración de **compuestos bioactivos: polifenoles y fibra dietaria**

**Dr. Rubén Bottini**  
**Dra. Patricia Piccoli**  
**Dr. Ariel Fontana**  
**Lic. Andrea Antonioli**



**ORUJO**



Liofilizar



Extracción  
sólido-líquido



SOLUCIÓN  
HIDROALCOHÓLICA

**EXTRACTO**



Concentrar

**EXTRACTO  
CONCENTRADO**



Liofilizar

**EXTRACTO  
LIOFILIZADO**



Resuspender



Análisis



Pruebas  
biológicas



# Caracterización química del Orujo



**Table 1** Levels of non-anthocyanin phenolic compounds in freeze-dried grape pomace of cv. Malbec

Compound	$\mu\text{g g}^{-1}$ GP
<b>Hydroxybenzoic acids</b>	
Gallic acid	18.1 $\pm$ 2.3
Syringic acid	156.7 $\pm$ 6.6
Total	174.8
<b>Hydroxycinnamic acids</b>	
Caffeic acid	7.1 $\pm$ 0.6
<i>p</i> -Coumaric acid	55.1 $\pm$ 2.9
Ferulic acid	4.6 $\pm$ 0.3
Total	66.8
<b>Stilbenes</b>	
<i>trans</i> -Resveratrol	2.1 $\pm$ 0.3
Total	2.1
<b>Flavanols</b>	
Procyanidin B1	4.2 $\pm$ 0.6
(+)-Catechin	258.4 $\pm$ 28.8
Procyanidin B2	29.5 $\pm$ 6.4
(-)-Epicatechin	173.2 $\pm$ 23.3
(-)-Epicatechingallate	253.4 $\pm$ 41.3
(-)-Gallocatechin	7.6 $\pm$ 1.6
Total	726.4
<b>Flavonols</b>	
Quercetin	64.1 $\pm$ 10.6
Kaempferol-3-glucoside	12.6 $\pm$ 0.3
Total	76.7
<b>Other compounds</b>	
Tyrosol	7.8 $\pm$ 0.7
Total	7.8
<b>Total non-anthocyanins</b>	1050.3

Average contents ( $\mu\text{g g}^{-1}$  GP) with their standard deviations,  $n = 3$  replicates.

**Table 2** Levels of anthocyanins quantified in freeze-dried GP

Anthocyanins	$\mu\text{g g}^{-1}$ GP
Delphinidin 3- <i>O</i> -glucoside	301 $\pm$ 10
Cyanidin 3- <i>O</i> -glucoside	28 $\pm$ 2
Petunidin 3- <i>O</i> -glucoside	497 $\pm$ 23
Peonidin 3- <i>O</i> -glucoside	81 $\pm$ 4
Malvidin 3- <i>O</i> -glucoside	2272 $\pm$ 157
<b>Total glucosylated</b>	3179
Delphinidin 3- <i>O</i> -acetylglucoside	26 $\pm$ 2
Peonidin 3- <i>O</i> -acetylglucoside	41 $\pm$ 3
Malvidin 3- <i>O</i> -acetylglucoside	13 $\pm$ 1
<b>Total acetylated</b>	80
Petunidin 3- <i>O-p</i> -coumaroylglucoside	92 $\pm$ 6
Peonidin 3- <i>O-p</i> -coumaroylglucoside	15 $\pm$ 1
Malvidin 3- <i>O-p</i> -coumaroylglucoside	1041 $\pm$ 77
<b>Total coumaroylated</b>	1148
<b>Total anthocyanins</b>	4407

Average contents ( $\mu\text{g g}^{-1}$  GP) with their standard deviations,  $n = 3$  replicates.

en 100gr GP	
Total dietary fiber (DF)	53.5 $\pm$ 0.6
Soluble dietary fiber	2.7 $\pm$ 0.0
Insoluble dietary fiber	50.8 $\pm$ 0.5

# Caracterización química del extracto de orujo.

Concentrations of LMW-PPs and individual anthocyanins in freeze-dried Malbec GPE

Analyte	Concentration ( $\mu\text{g g}^{-1}$ GPE)
<b>Hydroxybenzoic acids</b>	
Gallic acid	253 $\pm$ 11
Syringic acid	1732 $\pm$ 90
<i>Total</i>	<b>1985</b>
<b>Hydroxycinnamic acids</b>	
Caftaric acid	n.d.
Cafeic acid	16 $\pm$ 1
p-coumaric acid	65 $\pm$ 3
Ferulic acid	24 $\pm$ 1
<i>Total</i>	<b>105</b>
<b>Stilbene</b>	
Polydatin	12 $\pm$ 2
Piceatannol	39 $\pm$ 3
<i>trans-resveratrol</i>	36 $\pm$ 3
<i>Total</i>	<b>87</b>
<b>Flavanols</b>	
(+)-catechin	3387 $\pm$ 216
(-)-epicatechin	1763 $\pm$ 128
(-)-gallocatechin	n.d.
(-)-epigallocatechin	n.d.
(-)-epigallocatechin gallate	n.d.
<i>Total</i>	<b>5150</b>
<b>Flavonols</b>	
Quercetin-3-glucoside	112 $\pm$ 7
Kaempferol-3-glucoside	n.d.
Quercetin	557 $\pm$ 48
<i>Total</i>	<b>669</b>
<b>Other compounds</b>	
OH-tyrosol	n.d.
Tyrosol	34 $\pm$ 2
<i>Total</i>	<b>34</b>
<i>Total LMW-PPs</i>	<b>8030</b>
<b>TPC</b>	<b>195<math>\pm</math>30</b>

Values are shown as means  $\pm$  SEM, n=3 replicates. n.d., not detected.

Anthocyanins	Concentration ( $\mu\text{g g}^{-1}$ GPE)
Delphinidin 3-O-glucoside	4581 $\pm$ 412
Cyanidin 3-O-glucoside	870 $\pm$ 104
Petunidin 3-O-glucoside	6880 $\pm$ 481
Peonidin 3-O-glucoside	2460 $\pm$ 248
Malvidin 3-O-glucoside	26658 $\pm$ 1866
<b>Total glucosylated</b>	<b>41449</b>
Delphinidin 3-O-acetylglucoside	1043 $\pm$ 115
Petunidin 3-O-acetylglucoside	1424 $\pm$ 152
Peonidin 3-O-acetylglucoside	1902 $\pm$ 215
Malvidin 3-O-acetylglucoside	4021 $\pm$ 322
<b>Total acetylated</b>	<b>8391</b>
Cyanidin 3-O-p-coumaroylglucoside	1886 $\pm$ 151
Petunidin 3-O-p-coumaroylglucoside	2481 $\pm$ 199
Peonidin 3-O-p-coumaroylglucoside	1854 $\pm$ 204
Malvidin 3-O-p-coumaroylglucoside	12864 $\pm$ 772
<b>Total coumaroylated</b>	<b>19085</b>
<b>Total anthocyanins</b>	<b>68924</b>

Average contents ( $\mu\text{g g}^{-1}$  GPE) with their standard deviations, n=3 replicates.





# Dietas altas en grasas saturadas y azúcares simples...



**Grasas saturadas +**

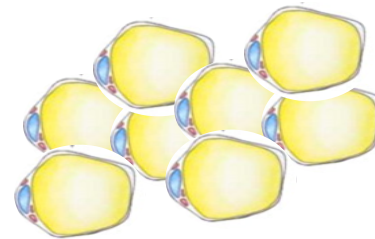


**Azúcares simples:  
fructosa**



**+ Sedentarismo**

**Tejido adiposo**



Durante las últimas décadas, se ha documentado un aumento de la prevalencia de obesidad a nivel mundial.



**En Argentina el 60% de la población presenta algún grado de sobrepeso**

**Síndrome Metabólico**

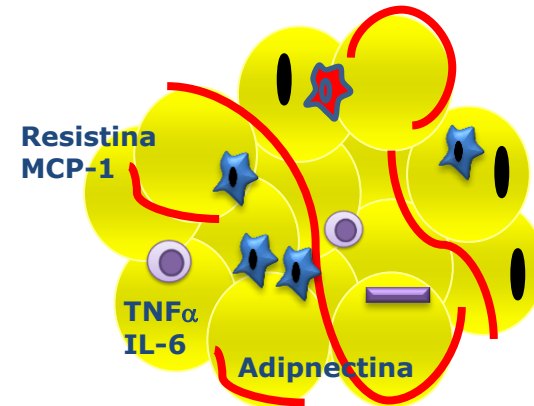
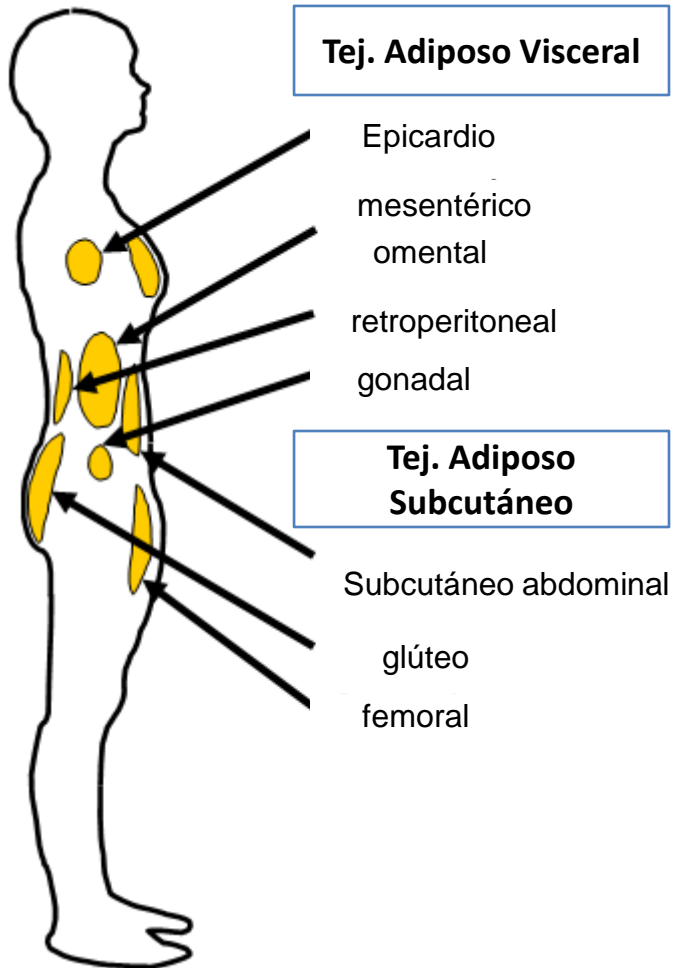
**Enfermedades cardiovasculares**

**Algunos tipos de cáncer**

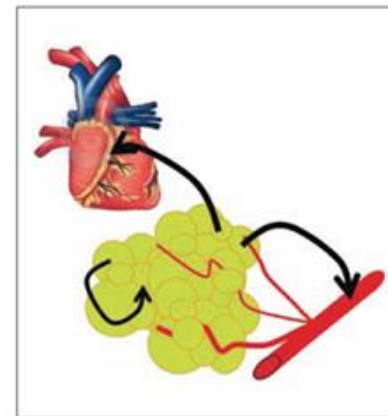
**Artrosis**

**Diabetes Mellitus**

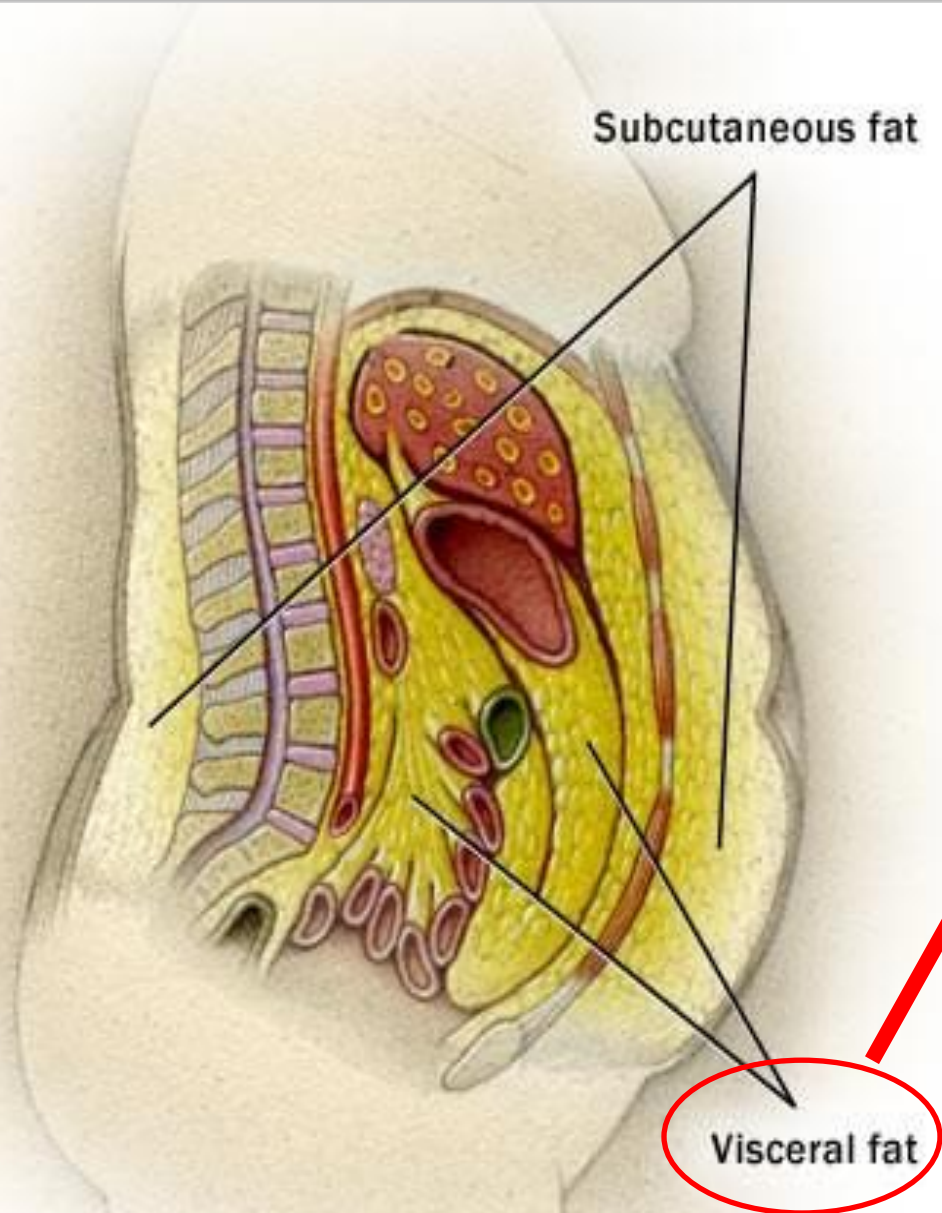
# Tejido adiposo blanco



Sitios de acción de las adipocinas secretadas por el tejido adiposo.



# OBESIDAD

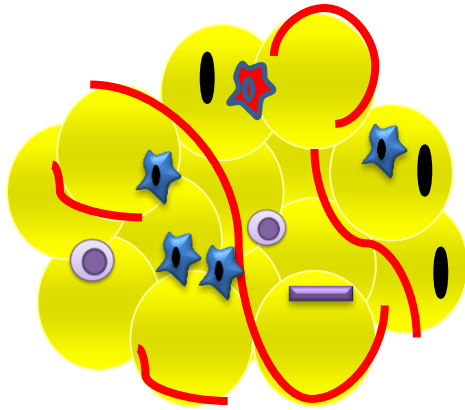


✓ Síndrome Metabólico

✓ DMT2

✓ Enfermedades Cardiovasculares

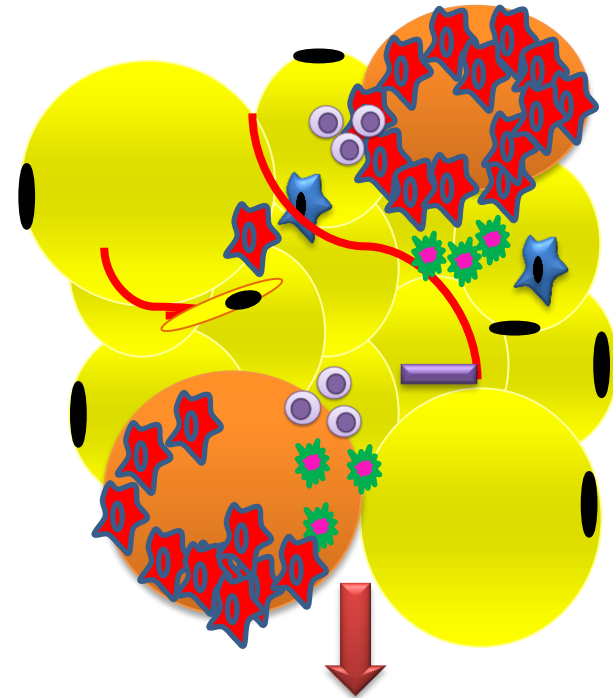
Tejido adiposo funcional



Aumento  
adipocidad



Tejido adiposo disfuncional



Aumento de la inflamación  
sistémica



**ALTERACIONES METABOLICAS**

# Síndrome Metabólico

El **SM** afecta al **27,5%** de la población  
y su aumento va en paralelo con el aumento de la obesidad.

## NCEP ATP III



Triglicéridos (TG) > 150 mg/dl  
HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 en mujeres.



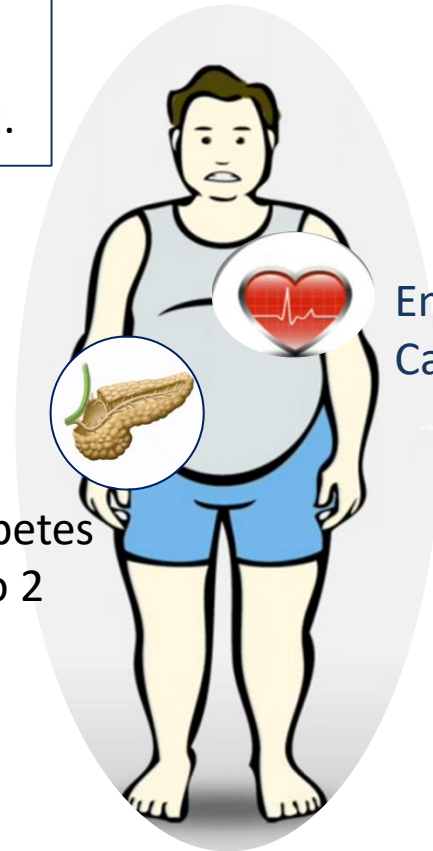
Glucosa en ayunas  $\geq 100$ .



Circunferencia de la cintura mayor a 102 cm en  
hombres y 88 cm en la mujer.



Presión arterial sistólica > 130 mm Hg  
o diastólica > 85 mm Hg



Enfermedad  
Cardiovascular

Diabetes  
Tipo 2

# Enfermedades Cardiovasculares

## «Arritmias»



Alteración del ritmo cardiaco.  
Durante una arritmia el corazón puede latir demasiado rápido, demasiado despacio o de manera irregular.

Las arritmias cardiacas en la obesidad se asocian con mayor riesgo de padecer **muerte súbita cardiaca.**

Se asocian con disminución endógena de OXIDO NITRICO

«Factor anti-arritmogénico importante»  
(Vasodilatador y efectos de repolarización ventricular)

Malbec



Grape Pomace (GP)

CICUAL No. 36/2014

Wistar Machos

CONTROL



HFF  
High Fat Fructose  
20% + 20%



HFF + GP  
(1gr /kg.dia)



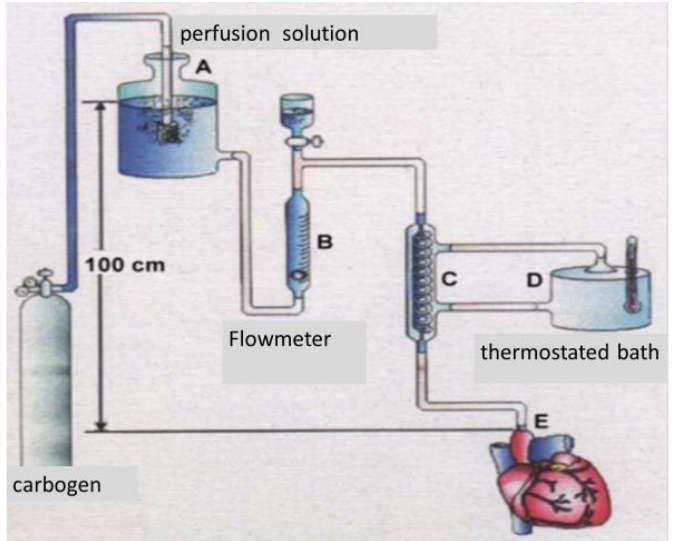
6 SEMANAS TRATAMIENTO

0 3 6

PAS, Peso corporal



- TG
- LDL - HDL Colesterol
- Glucemia
- insulina



Niveles de proteína por WB.

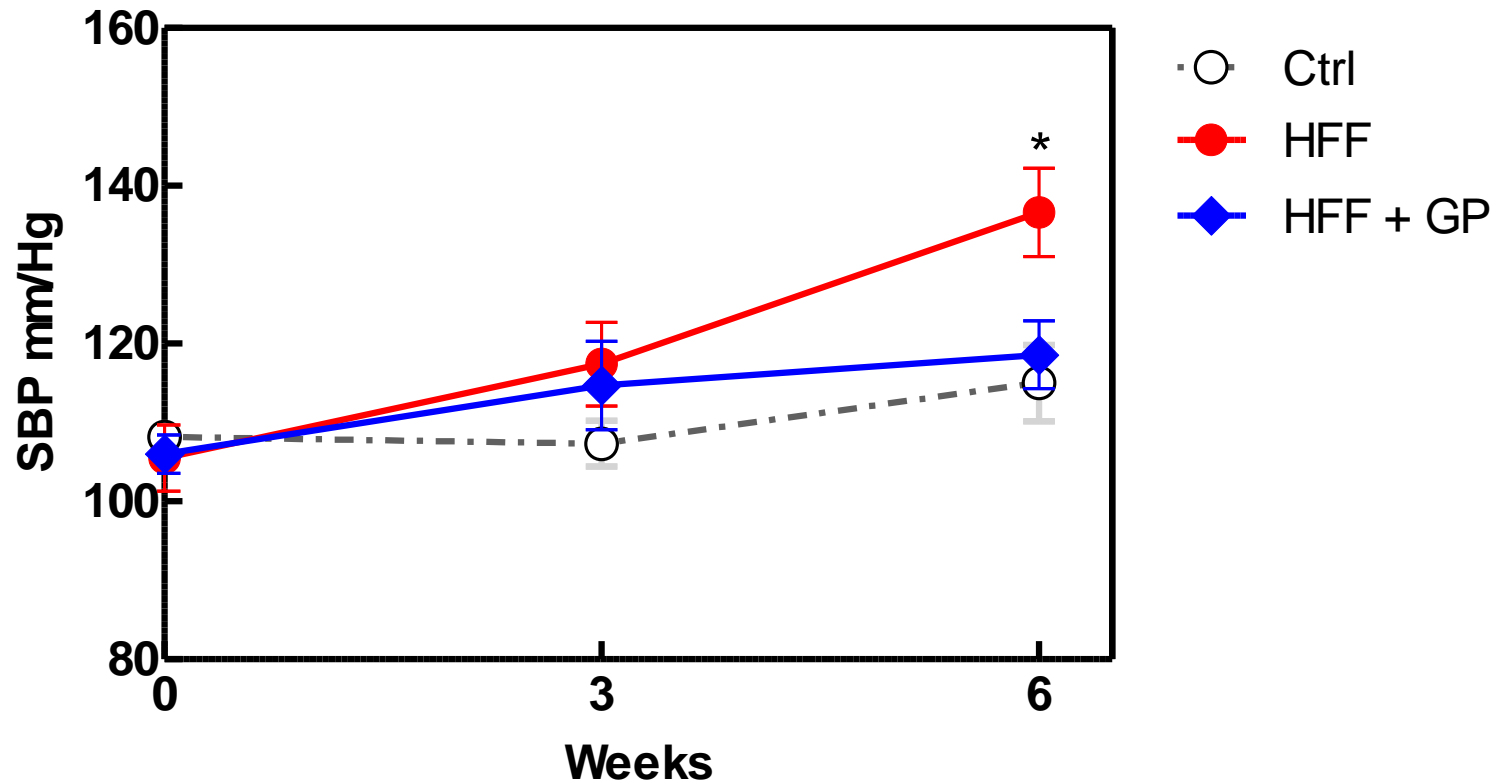


# Parámetros metabólicos

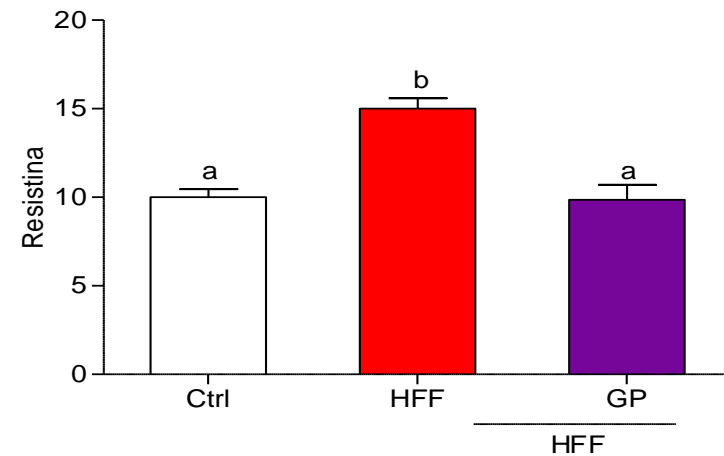
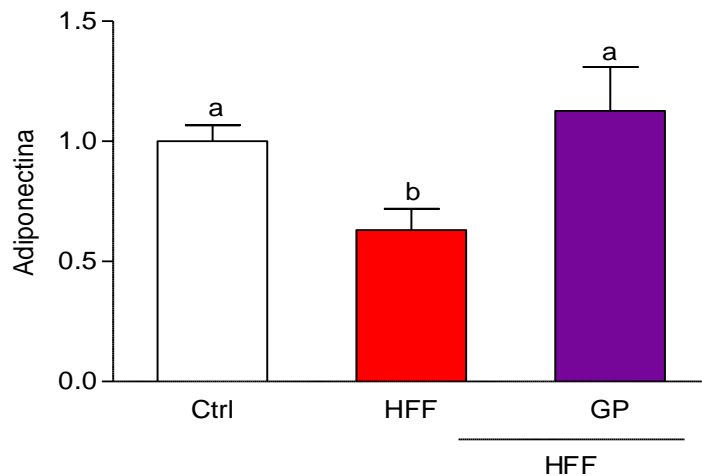
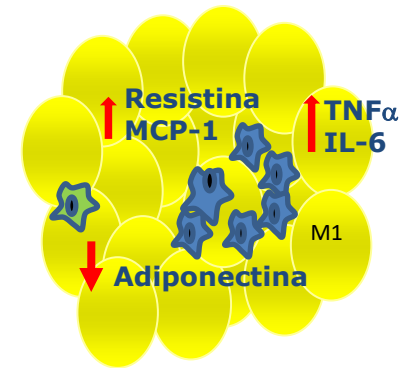
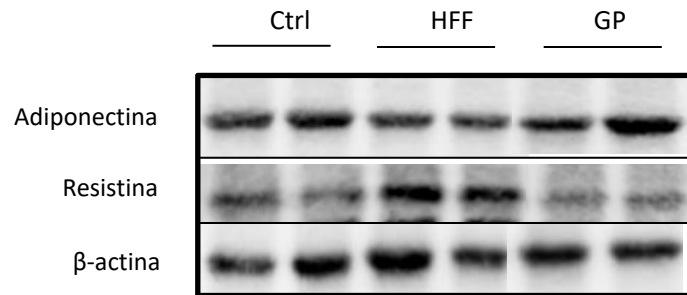
Parameter	Ctrl	HFF	HFF+GP
Final body weight (g)	321 ± 5	376 ± 10*	334 ± 10
Epididymal fat weight(mg)	1.1± 0.04	1.5±0.49*	1.16±0.10
Adipocyte diameter (um)	503±70	802±65*	356±39
Glucose (mg/dL)	96.0 ± 5	89.3 ± 2.3	91.7 ± 3.1
Insulin (ng/ml)	1.10 ± 0.04	1.70 ± 0.04*	1.25 ± 0.10
HOMA:IR	3.5 ± 0.5	5.4 ± 0.6*	4.2 ± 0.8
Triglycerides (mg/dL)	119 ± 3	145 ± 5*	127 ± 6
HDL (mg/dL)	29.8 ± 2.0	23.6 ± 1.3	34.4 ± 2.0**
Total Cholesterol (mg/dL)	41.0± 3.8	37.5 ± 2.6	31.3 ± 2.8

Los valores se muestran como media ± SEM (n = 9) (ANOVA de una vía). \*p < 0.05 vs. Ctrl y HFF + GP; \*\*p < 0,05 vs HFF.

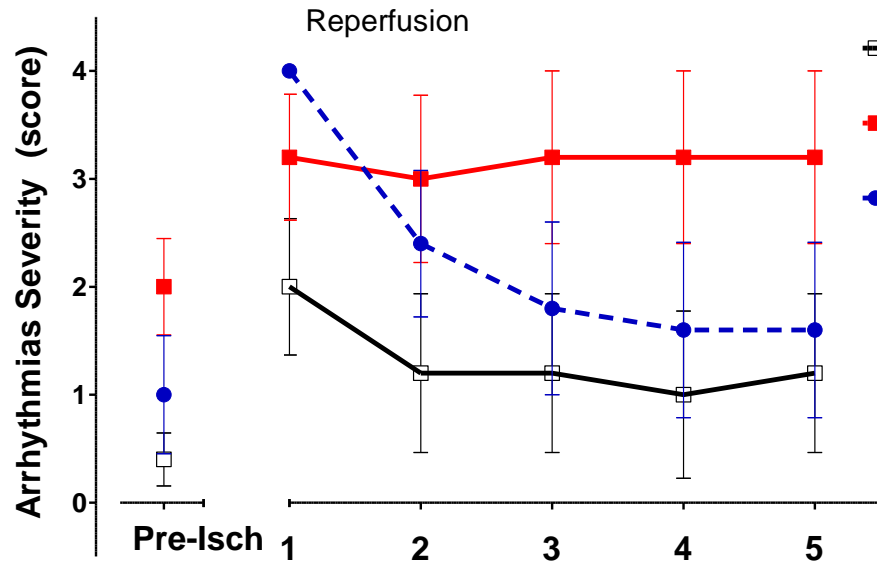
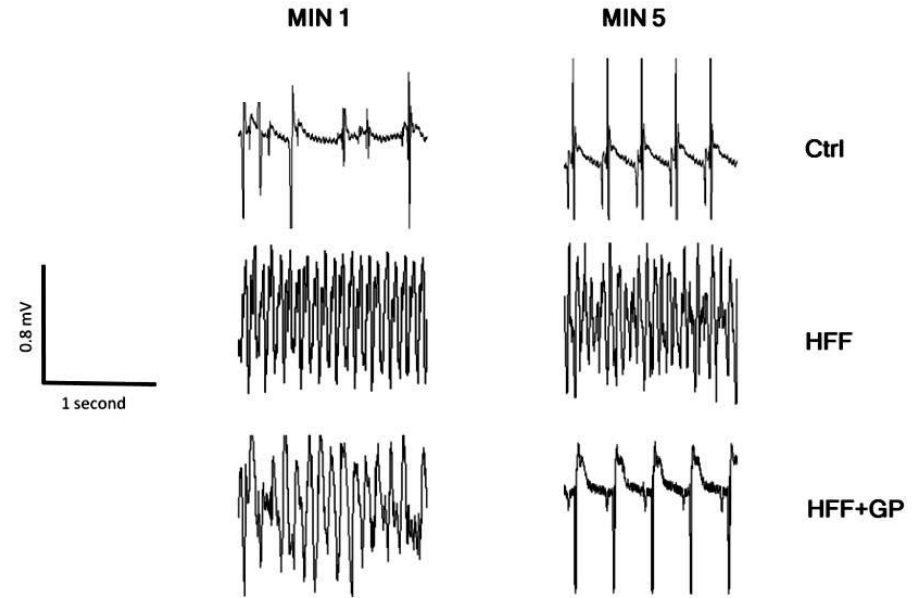
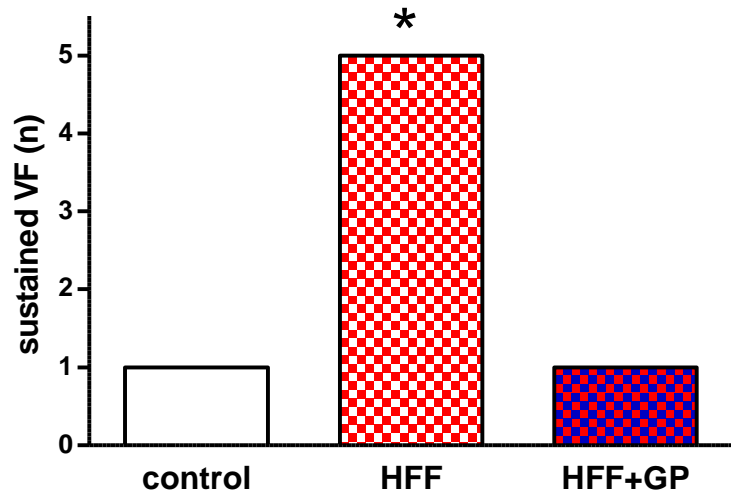
# El orujo disminuye la PAS



# El orujo mejoró el perfil pro-inflamatorio en el tejido adiposo de las ratas.



# Efecto de la suplementación con orujo sobre las arritmias durante la reperfusión.



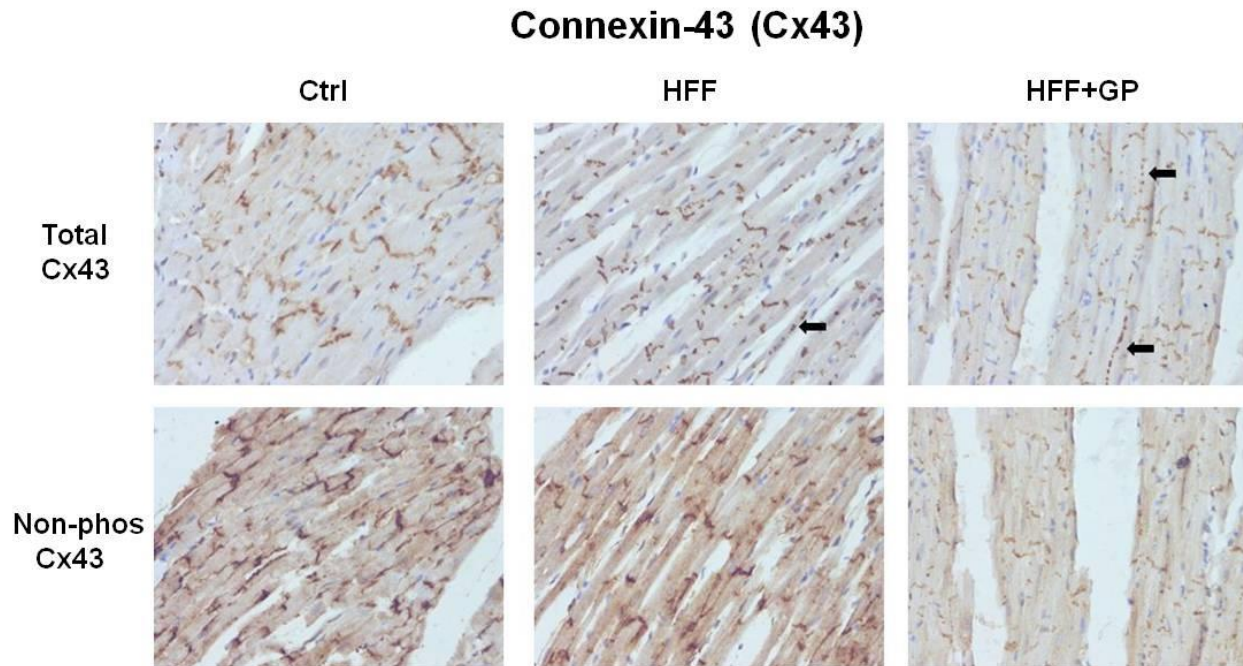
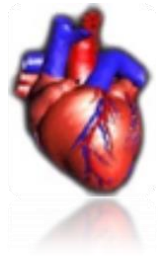
- control
- HFF
- HFF+GP

Arritmias severas  
principal causa de  
muerte súbita  
cardiaca



Incidencia y duración de las arritmias severas durante la reperfusión e imágenes del comportamiento electrocardiográfico típico durante los minutos 1 y 5 de la reperfusión. Los valores se muestran como media  $\pm$  SEM (n = 9). \* significativamente diferente de Ctrl y HFF + GP (p < 0,05 por Fisher Exact Test).

# Efecto de la suplementación con orujo sobre connexin-43 en secciones de corazón.



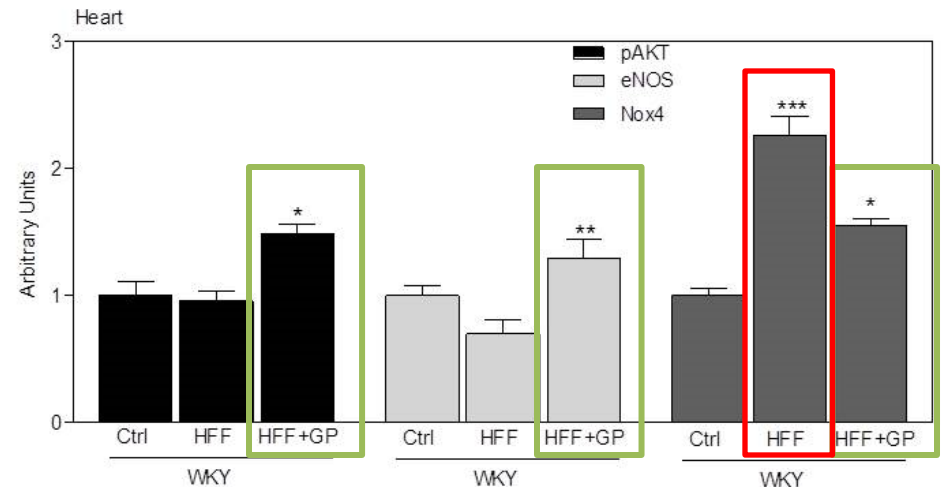
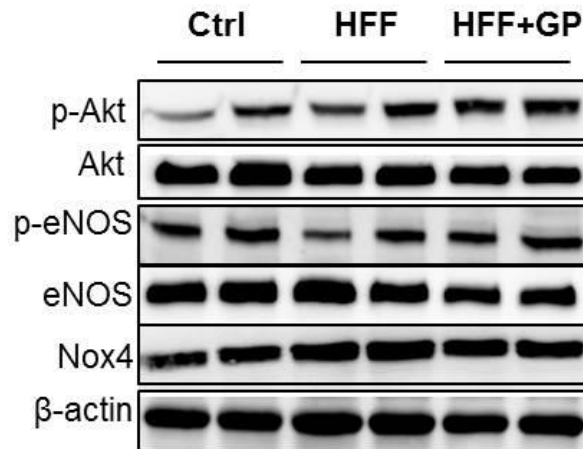
**Figura 2.** Imágenes representativas de conexina 43 (Cx43) y Cx43 no fosforilada (Non-phos Cx43) evaluadas por inmunohistoquímica en miocitos cardíacos de ratas alimentadas con Ctrl, HFF y HFF + GP durante 6 semanas. Ampliación x 400.

# La suplementación con orujo incrementa la biodisponibilidad de Oxido Nítrico (NO)

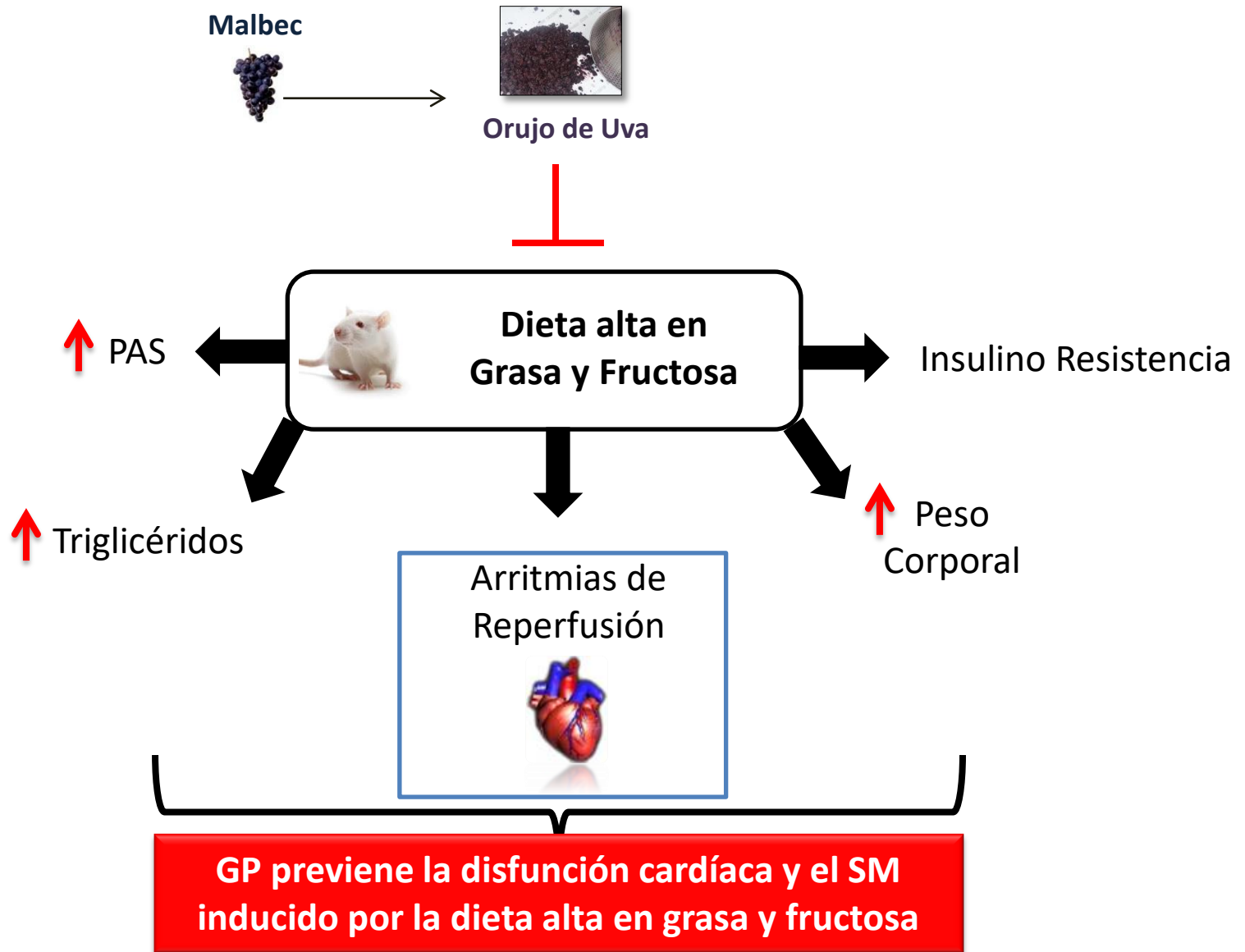


GP podría aumentar la biodisponibilidad de NO en el corazón.

- ✓ Factor anti-arritmogénico
- ✓ Vasodilatador
- ✓ Favorece flujo sanguíneo
- ✓ Relajación muscular
- ✓ Modularía Cx43



Los resultados se muestran como la media SEM de cuatro animales/tratamiento. \* significativamente diferente del grupo HFF y Ctrl; \*\* significativamente diferente con respecto al grupo HFF y; \*\*\* significativamente diferente con respecto al grupo Ctrl ( $p < 0,05$ , ANOVA unidireccional).



# Efecto del GPE sobre el aumento de adiposidad

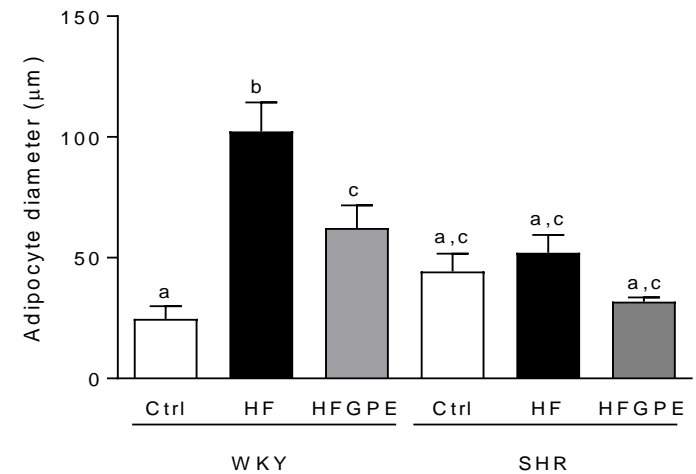
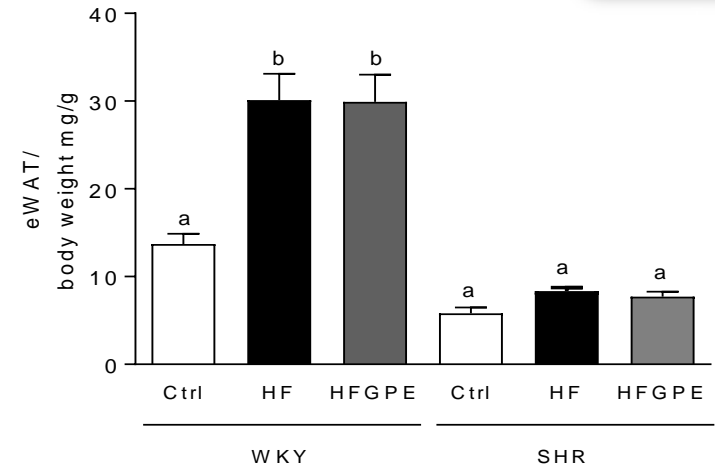
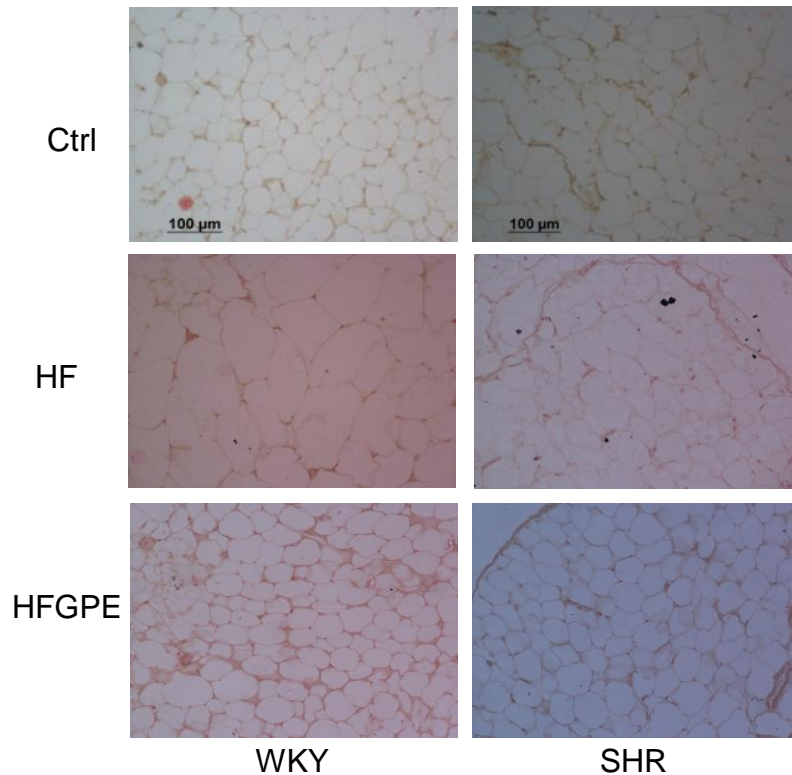


WKY y SHR Machos  
10 SEMANAS TRATAMIENTO

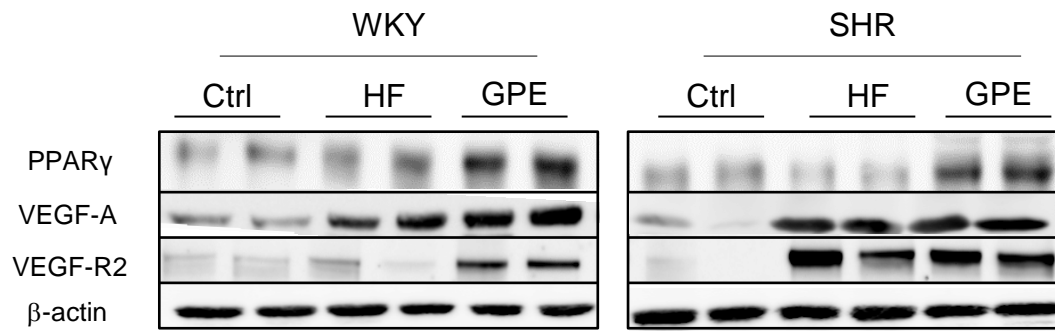
CONTROL

HFD  
GRASA 40%

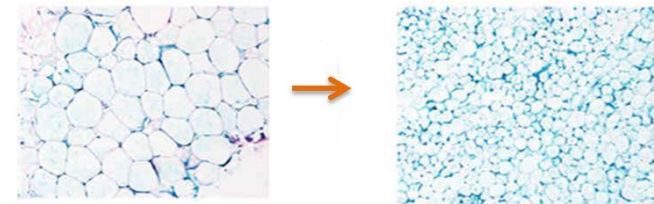
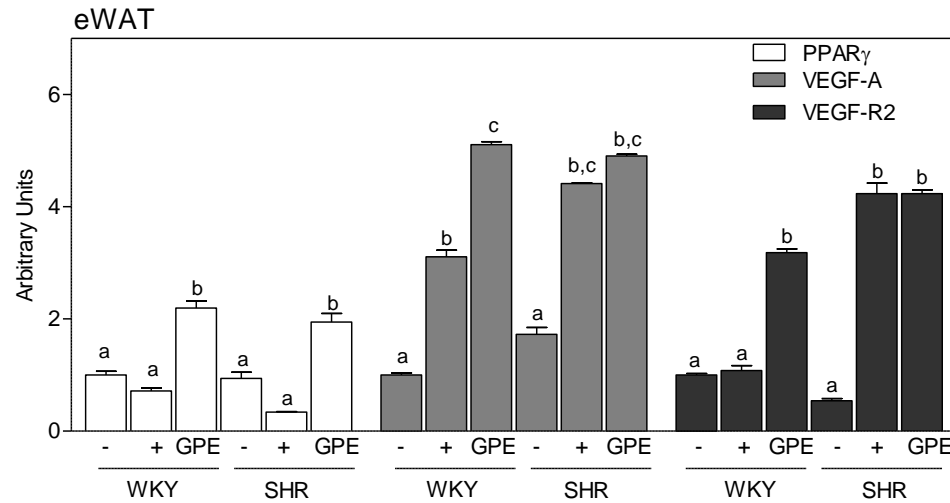
HFD + GPE  
(300mg/Kg peso/d)







La suplementación con extracto de orujo aumenta marcadores de adipogénesis y angiogénesis



Hipertrofia

Hiperplasia

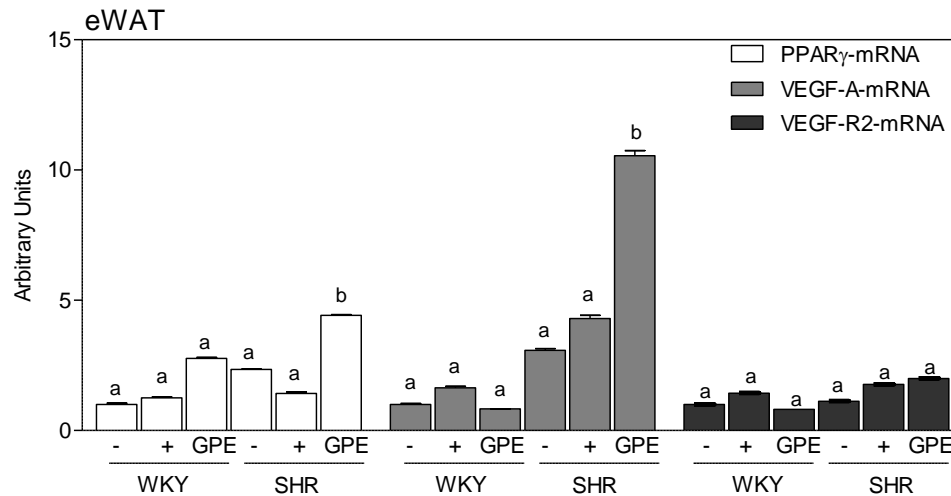
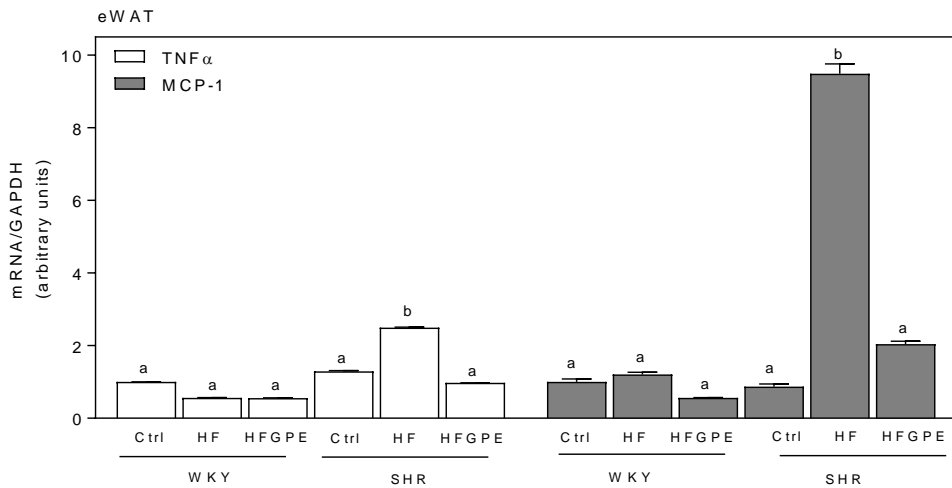
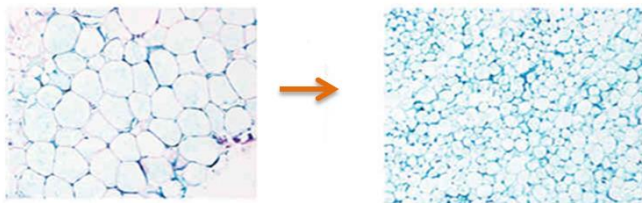
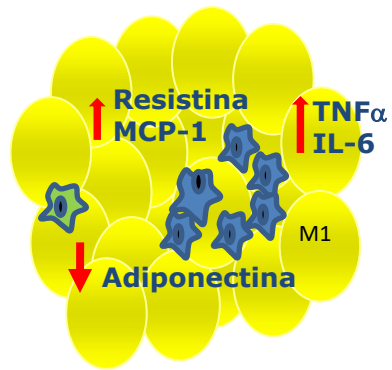


Figura. La suplementación con GPE estimula la expresión de proteínas involucradas en la angiogénesis y adipogénesis en eWAT de ratas WKY y SHR con dieta alta en grasa.



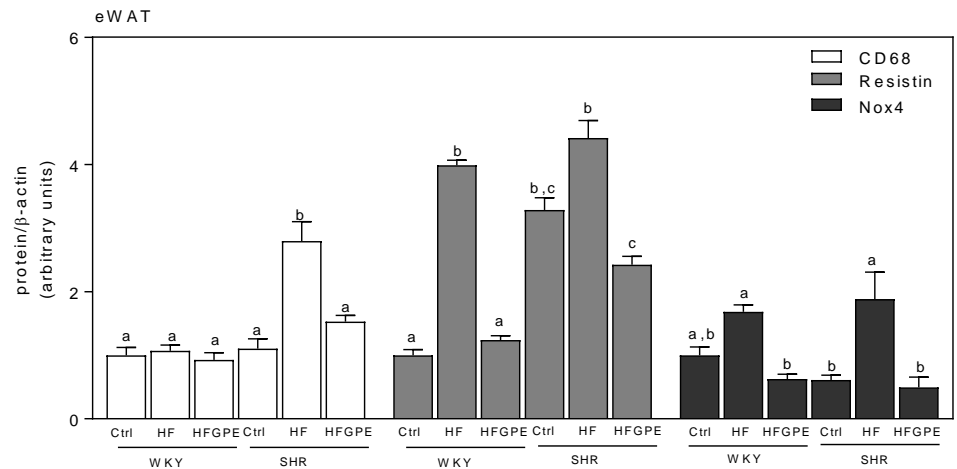
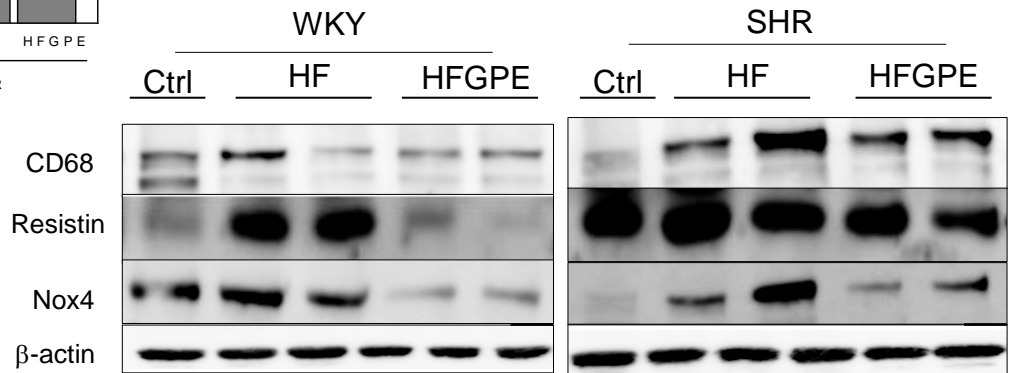
El extracto de orujo disminuye los niveles de proteínas pro-inflamatorias en el tejido adiposo...



Hipertrofia

Hiperplasia

↓ INFLAMACION



**FCM-UNCUYO e IMBECU-CONICET**



**Dra. Marcela Vazquez Prieto**  
**Dra. Cecilia Rodriguez Lanzi**  
**Lic. Diahann Perdicaro**

**FCA-UNCUYO e IBAM-CONICET**



**Dr. Rubén Bottini**  
**Dra. Patricia Piccoli**  
**Lic. Andrea Antonioli**  
**Dr. Ariel Ramón Fontana**