

Potencial terapéutico del ácido oleanólico frente a la diabetes

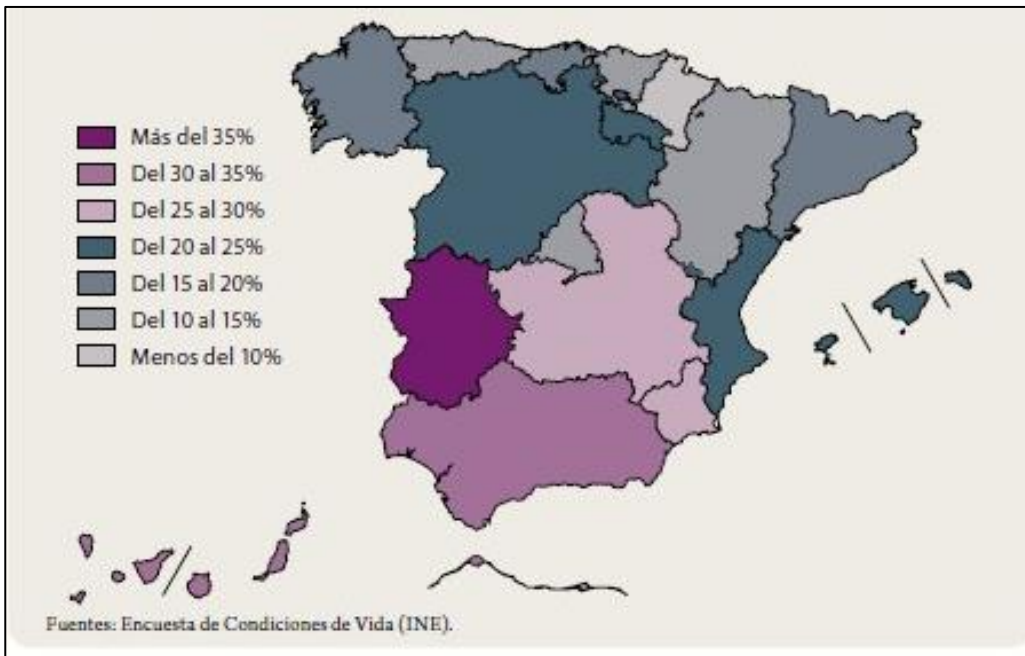


La obesidad, la primera pandemia del siglo XXI



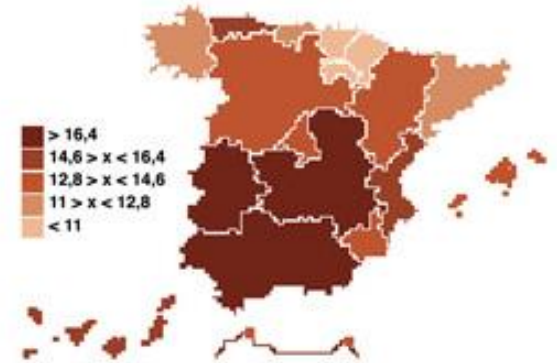
Pobreza y obesidad

Distribución de la pobreza por comunidades autónomas



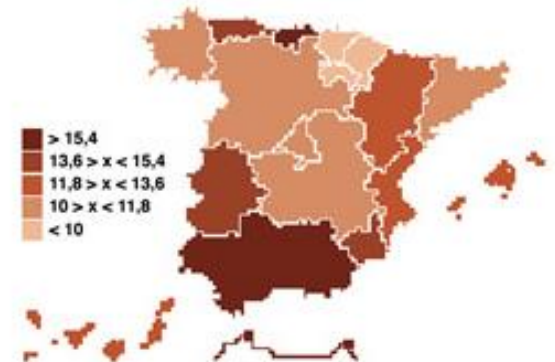
Población obesa. Mujeres

Tasa por 100 mujeres de 20 y más años



Población obesa. Hombres

Tasa por 100 hombres de 20 y más años




DÍA MUNDIAL DE LA SALUD >

422 millones de personas padecen diabetes, el cuádruple que en 1980

La OMS alerta en el Día Mundial de la Salud del "avance implacable" de esta enfermedad



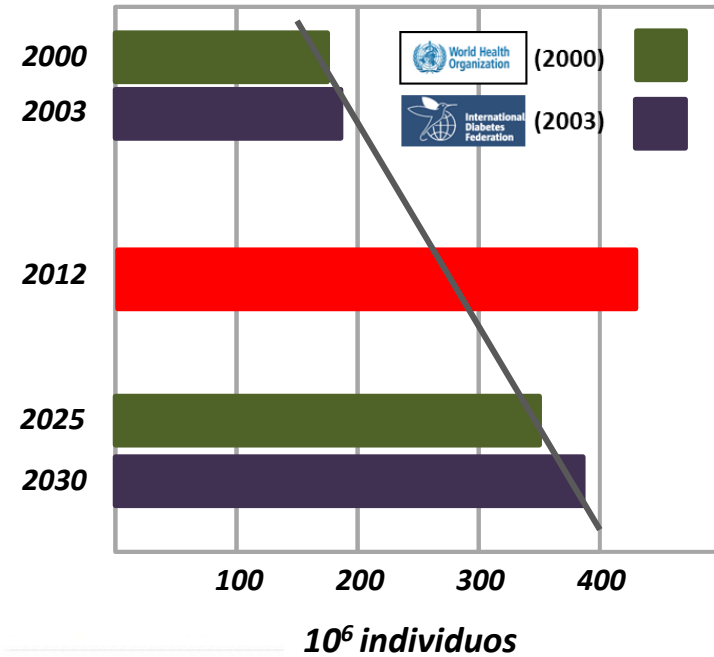
EL PAÍS  

Madrid 7 ABR 2016 - 17:38 CEST



Día Mundial de la Salud. Foto de archivo de una prueba con un glucómetro a una persona con diabetes. / ÁLVARO FUENTE / ATLAS

Unos 422 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo, cuatro veces más que en 1980, según ha informado la Organización Mundial de la Salud (OMS) con motivo del Día Mundial de la Salud, que se celebra este jueves. Según los últimos datos de la agencia sanitaria de la ONU, en 2012 los altos niveles de glucosa en sangre




SALUD

Niños europeos con una enfermedad de viejos

La epidemia de obesidad y sedentarismo provoca que cada vez más personas de corta edad sufran diabetes, una enfermedad que mata cinco millones de personas al año



NUÑO DOMÍNGUEZ 

10 MAR 2016 - 17:24 CET



Desde hace unos años Europa presencia un fenómeno inaudito: niños que sufren una enfermedad típica de personas mayores. El cambio radical del estilo de vida en las sociedades industrializadas y la epidemia de gordura entre niños, jóvenes y adultos agravada por [la comida basura](#) y [las bebidas azucaradas](#) están acelerando otra epidemia paralela de diabetes tipo 2, la variante más común de esta enfermedad.

 VÍDEOS

NEWSLETTERS 

TE PUEDE INTERESAR

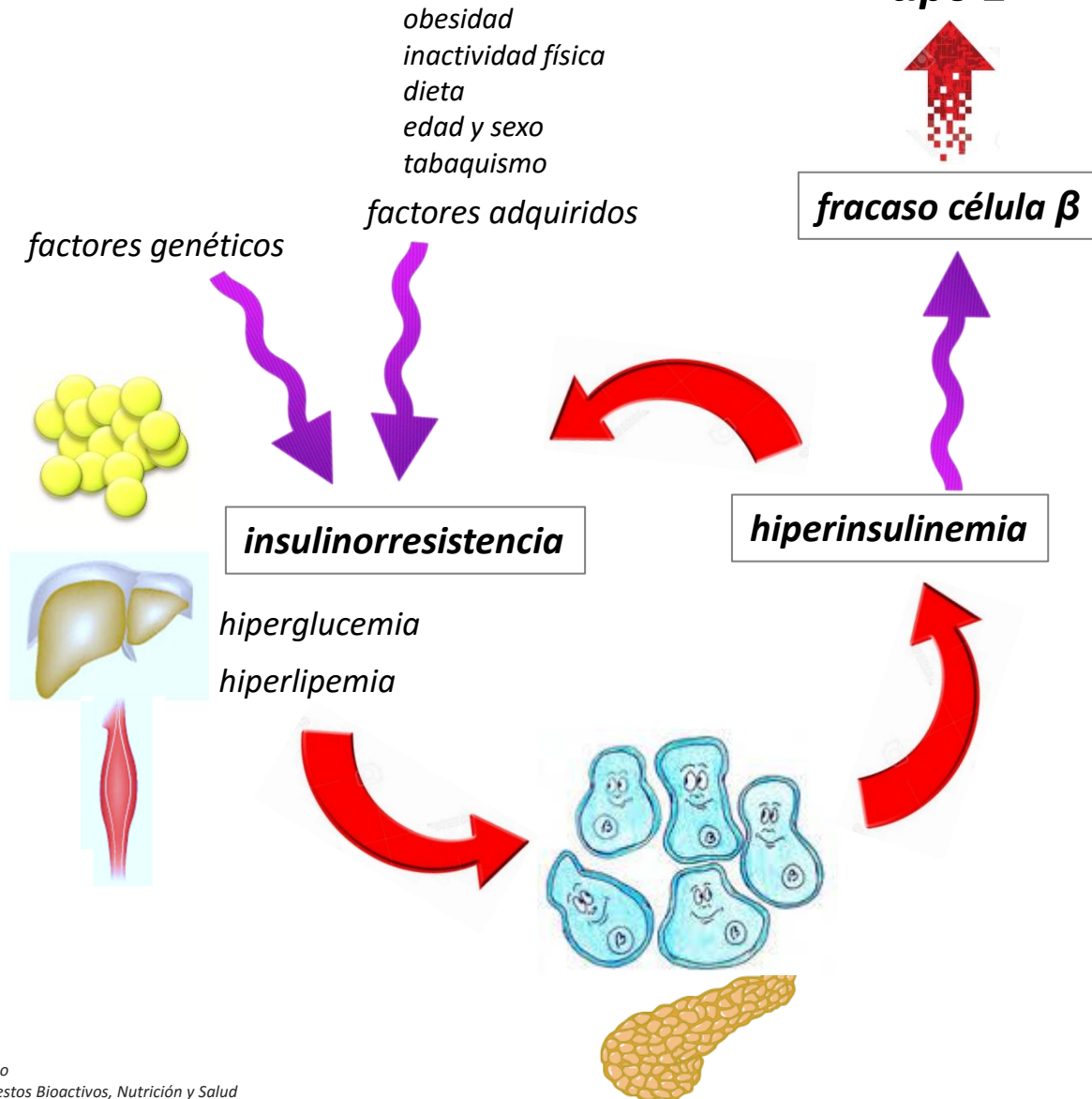
Vídeo: La inteligencia artificial mitiga la angustia de los refugiados de Siria



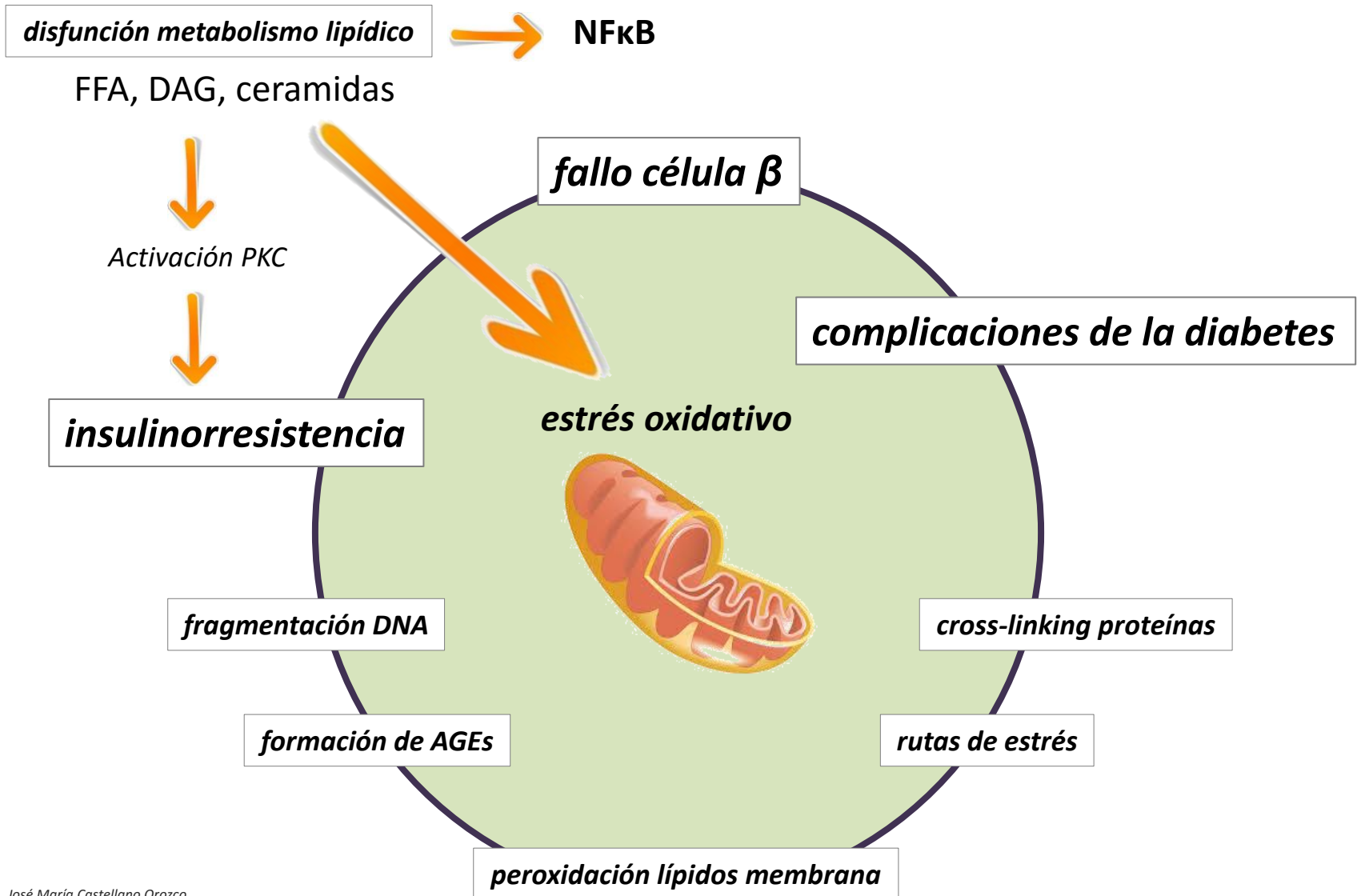
Condena a Castelldefels por tolerar el ruido de los chiringuitos



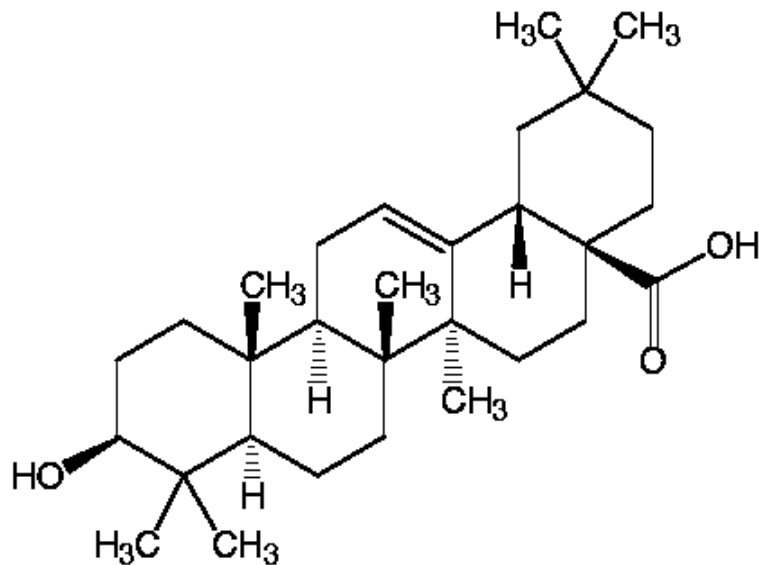
Diabetes Mellitus tipo 2



DM2 una enfermedad redox

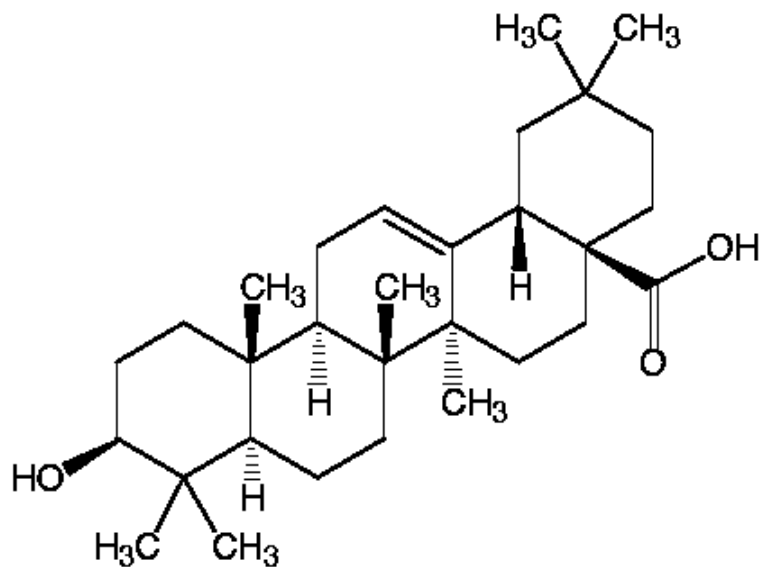


Es necesaria la irrupción de nuevos compuestos bioactivos, de origen natural, más eficaces y seguros, con actividad antioxidante y efectos hipolipemiente y sensibilizador a la insulina, que puedan ser utilizados en estrategias preventivas y terapéuticas



ácido oleanólico
(36-hidroxi-olean-12-en-28-oico)

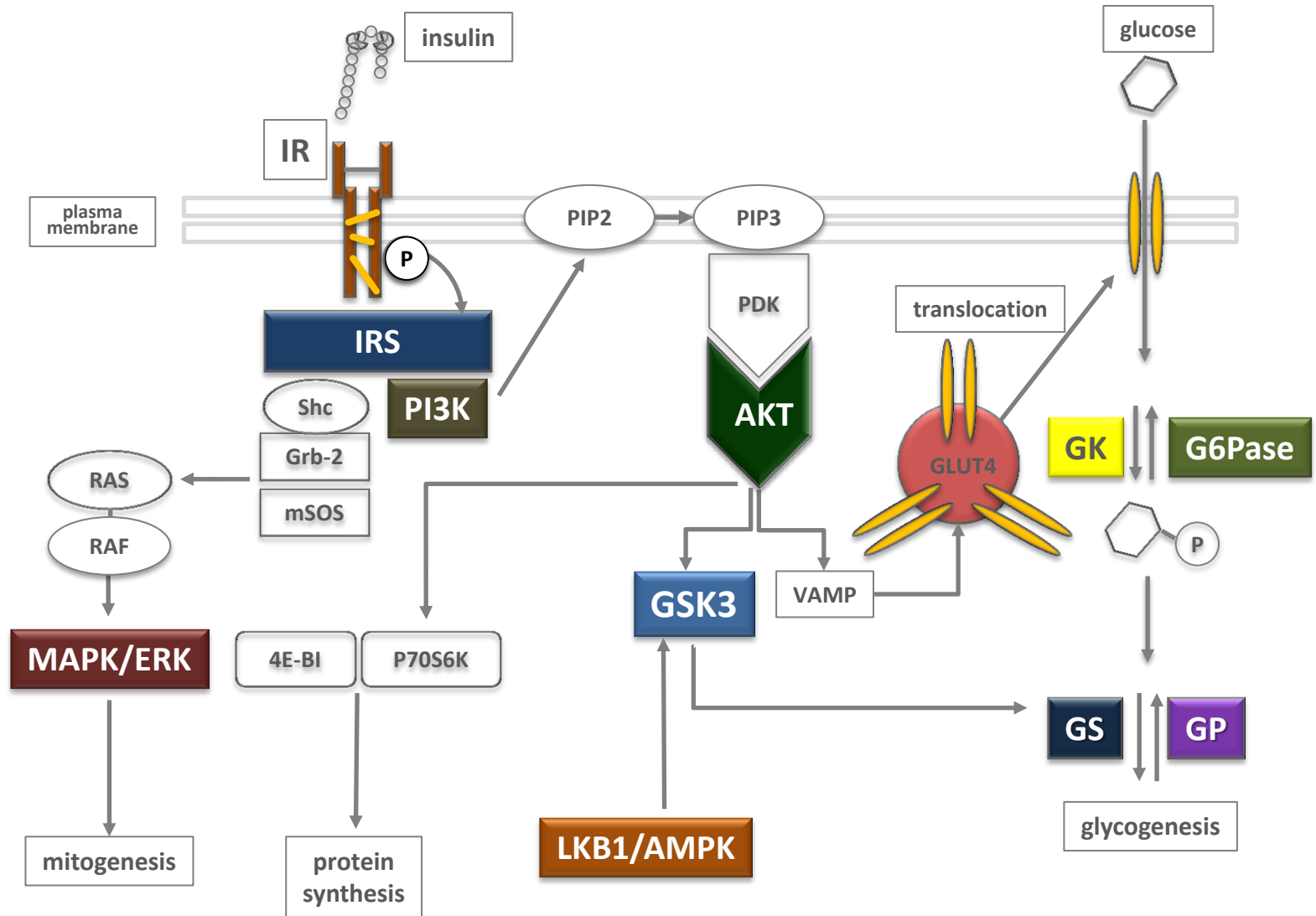
*el **ÁCIDO OLEANÓLICO (OA)** es especialmente abundante en la hoja de olivo, dónde representa hasta un 3.5 % de su peso seco*



*Obtención de OA con alta pureza (> 97 %)
Pat. ES 2 160 553 (Guinda et al., 2001)*



Efectos de OA sobre la señalización de la insulina



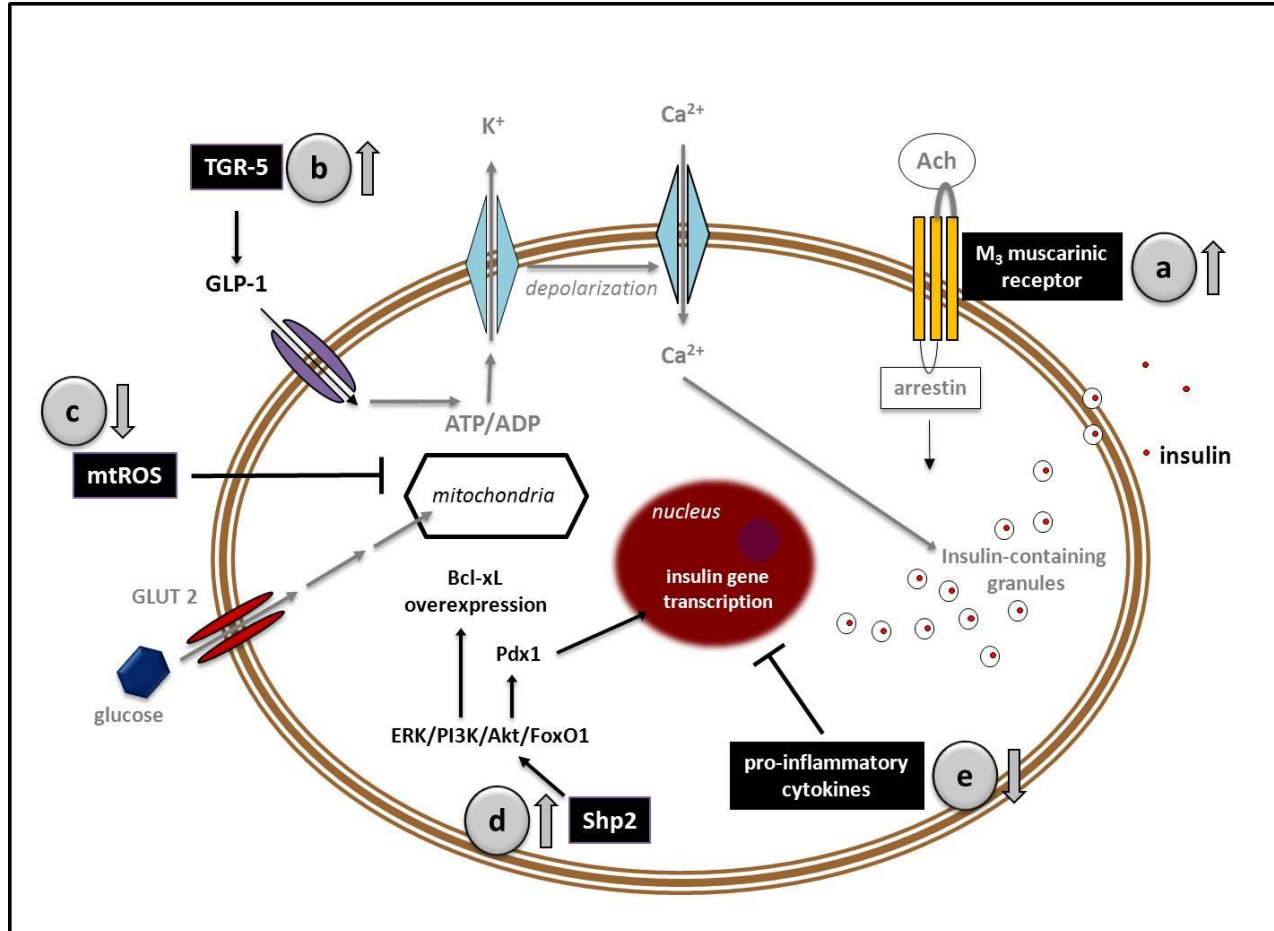
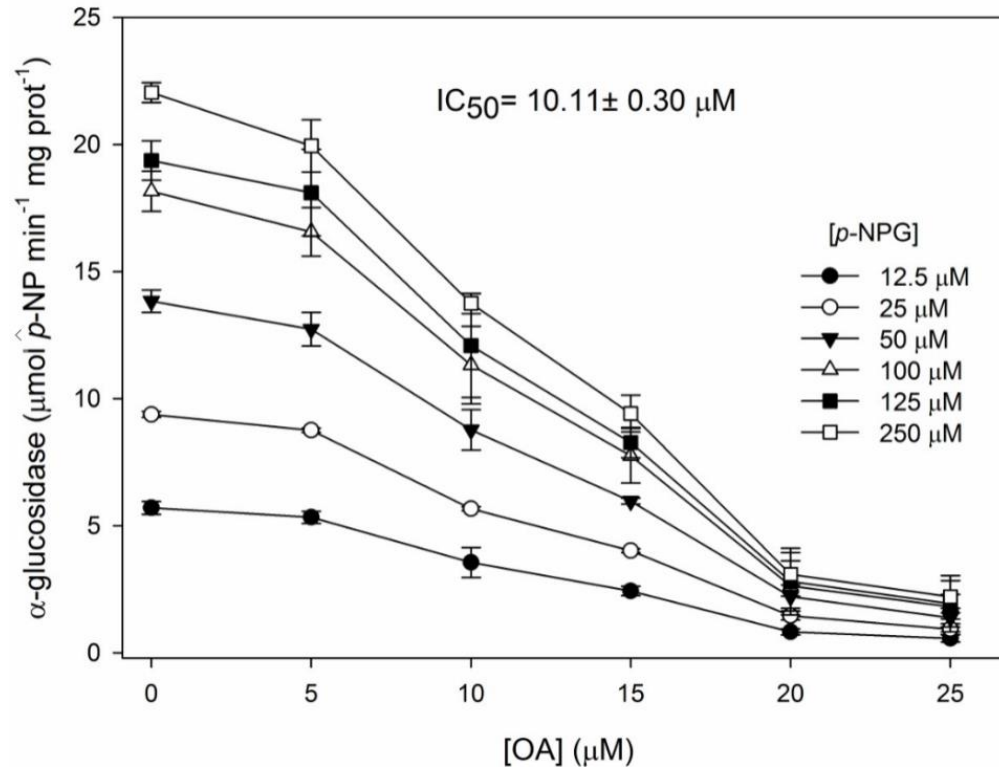


FIG. 2. OA increases insulin biosynthesis and secretion and improves glucose tolerance. It also promotes β -cell survival and proliferation. Actions of OA on pancreatic β -cells involve multitargeted mechanisms. *a*: Increase of acetylcholine release and activation of M₃ muscarinic receptors. *b*: Enhancement of the glucagon-like peptide-1 (GLP)-1 release by agonist action on the TGR-5 receptors. *c*: Alleviation of the oxidative stress. *d*: Stimulation of the Src-homology phosphotyrosyl phosphatase 2 activity and PKB/Akt pathway. *e*: Improvement of the β -cell survival and proliferation.

Reducción de la hiperglucemia postprandial

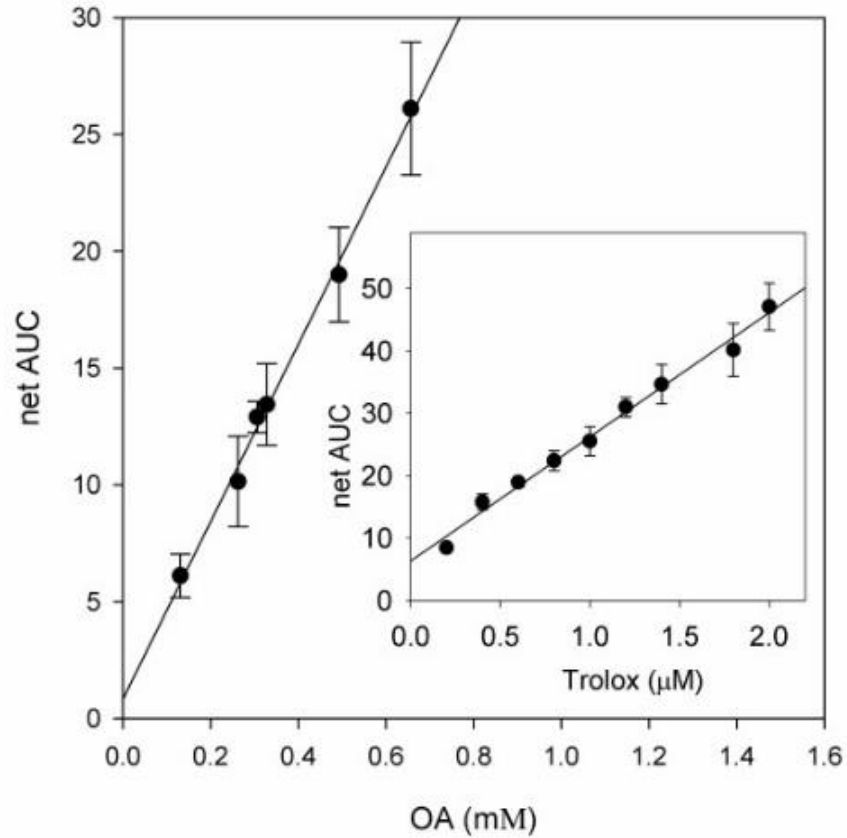


Modesta actividad como secuestrador de radicales libres

ORAC value of 1.63 nmol Trolox equiv/ μmol OA

radicales ensayados

- ABTS+ ✓
- peroxilo (AAPH) ✓
- DPPH ✗



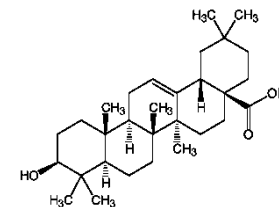
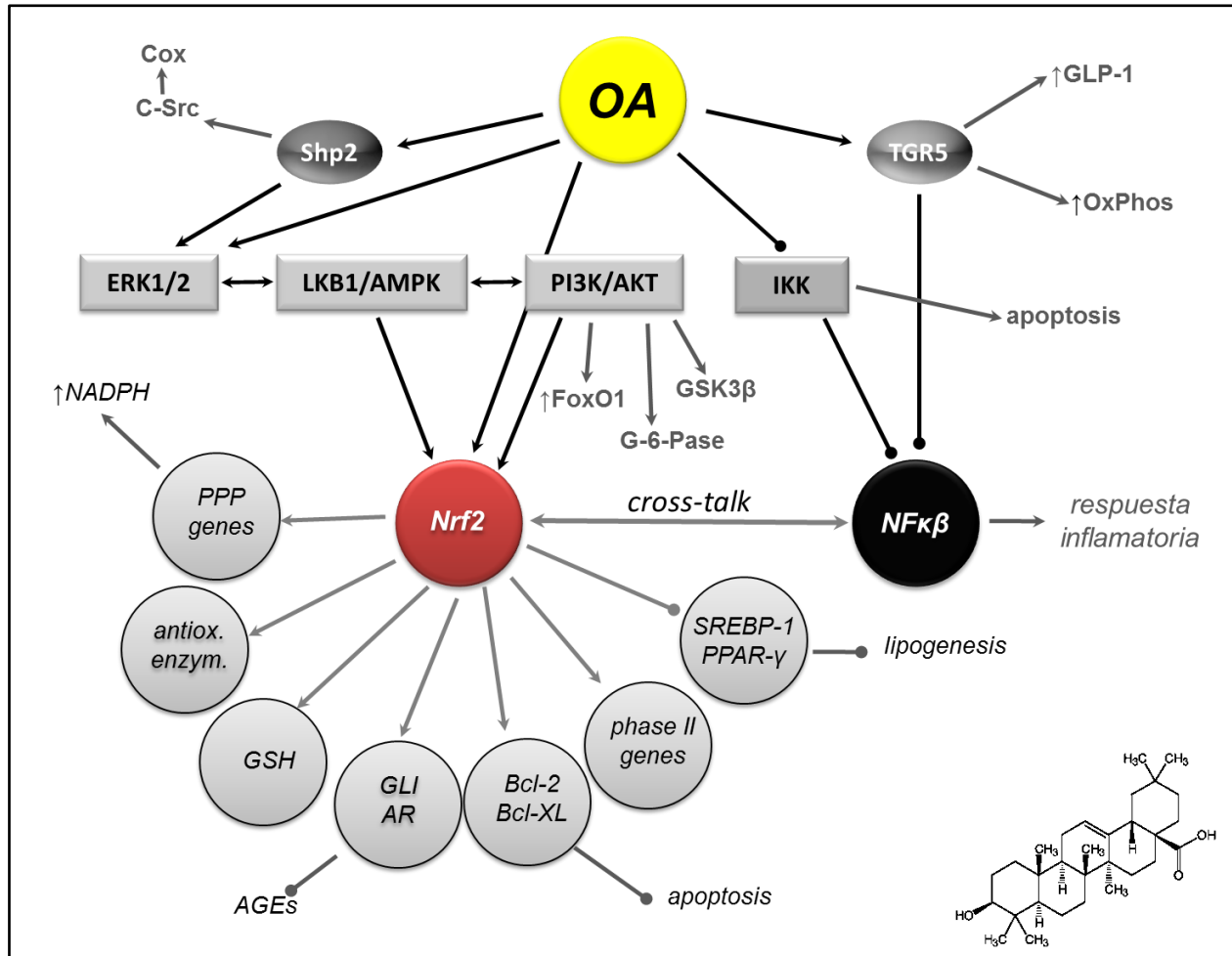


FIG. 5. A unifying hypothesis of the OA antidiabetic action. OA exerts its activity mainly through indirect mechanisms, stimulating stress-induced pathways in which the transcription factor Nrf2 plays a protagonist role. In this scheme, OA is a potent inducer of antioxidant enzymes and other phase II response genes, as well as a repressor of NF- κ B.

HIPÓTESIS

*La utilización en humanos de ácido oleanólico
reducirá la prevalencia de Diabetes Mellitus Tipo 2*



Efecto de un aceite de oliva funcional enriquecido en ácido oleanólico en la prevención de diabetes



- **Objetivo Principal**

Demostrar que una intervención dietética, basada en el consumo de aceite de oliva funcional enriquecido en ácido oleanólico, evitará o ralentizará la progresión a Diabetes Mellitus Tipo 2 en individuos prediabéticos con GBA y TAG

- **Diseño del estudio**

Ensayo clínico en fase II multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado

- **Objetivos Secundarios**

Estudiar el efecto de la intervención sobre la homeostasis de la glucosa y la insulina, el perfil lipídico y el sobrepeso/obesidad

● Población diana

Individuos prediabéticos con GBA y TAG

Estados prediabéticos	
GBA	100 – 125 mg/dL
TAG (SOG 75g/2h)	140 – 199 mg/dL

Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain
The Asturias Study

SERGIO VALDÉS, MD^{1,2} FRANCISCO ÁLVAREZ, MD, PhD⁴ PATRICIA BOTAS, MD³ ELIAS DEL PUERTO, MD⁵ FRANCISCO DELgado, MD⁶ FRANCISCO DELgado, MD⁶

OBJECTIVE — To determine the incidence of type 2 diabetes in a low-risk, population-based cohort.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — A population-based cohort of 10,000 individuals was selected from Asturias (Spain) for a baseline examination of diabetes and metabolic risk factors.

RESULTS — The incidence of type 2 diabetes was 10.8 cases/1,000 person-years in individuals with normoglycemia, 21 cases/1,000 person-years in individuals with isolated impaired glucose tolerance (IGT), 34.7 cases/1,000 person-years in individuals with isolated impaired fasting glucose (IFG), and 95.2 cases/1,000 person-years in individuals with combined IFG-IGT. Stepwise multiple logistic regression analysis showed that, together with fasting plasma glucose (FPG) and 2-h plasma glucose, which were the strongest predictors of diabetes, the presence of IGT and IFG were also independent predictors of diabetes.

CONCLUSIONS — In this 6-year prospective population-based study, we found an incidence of type 2 diabetes of 10.8 cases/1,000 person-years. Both FPG and 2-h plasma glucose were strongly predictive of diabetes, and their effect was additive.

Diabetes Care 30:2258–2263, 2007

me
the
ris
Sp
anc

- ***Criterios de inclusión***

padecer GBA y TGA

hombres y mujeres con un rango de edad entre 30 y 80 años.

IMC \geq 25 Kg/m².

aceptación explícita de participar en el estudio y firma del correspondiente consentimiento informado.

- ***Criterios de exclusión***

Ser diabético - Recibir tratamiento antidiabético - Dependencia alcohólica o cualquier otro tipo de toxicomanía - Limitación física, psíquica o intelectual para participar en el estudio - Poca predisposición a cambiar hábitos alimenticios - Fármacos o condiciones médicas que interfieran en el diagnóstico de Diabetes - Circunstancias que puedan afectar a la conducción del ensayo - Cáncer en los últimos 5 años (en tratamiento), salvo buen pronóstico - Hipertensión - Estar embarazada o en periodo de lactancia, o tener previsto un embarazo durante el periodo del ensayo

- *asignación mediante tablas de números aleatorios*

- **Intervención dietética**

consumo aceite de oliva funcional (55 mL/día; 40 mg OA) o aceite control

- **Tamaño muestral**

*variable de resultado principal: **tasa desarrollo de DM2** (diagnosticada en función de GB, TAG o HbA1c).*

asumimos diferencia $\geq 20\%$

riesgo α 0.05; riesgo β 0.20; posibles pérdidas 20 %

contraste de hipótesis bilateral

cálculo inicial (2008)

n = 216

Seguimiento 2 años tras reclutamiento



estudio

PREDIABOLE



25 Centros de Salud



septiembre 2014

<i>voluntarios pre-reclutados</i>	<i>1803</i>
<i>voluntarios con SOG realizada</i>	<i>742</i>
<i>participantes en el estudio</i>	<i>193 (89.4 %)</i>
<i>fecha primer reclutamiento</i>	<i>junio 2010</i>
<i>Fecha último reclutamiento</i>	<i>septiembre 2014</i>
<i>fin de trabajo de campo</i>	<i>septiembre 2016</i>
<i>seguimiento</i>	<i>hasta 5 años</i>

variables de estudio

*variable de resultado principal: **Desarrollo DM2***

otras variables dependientes:

Glucemia basal

Glucemia a las 2 horas tras SOG-75g

Insulinemia

Índice HOMA

HbA1c

IMC

PAS, PAD y PP

Perfil lipídico: TG, CT, HDL-C, LDL-C

Perímetro abdominal

variables basales:

Antecedentes de DM2 en familiares de primer grado

Tiempo de evolución de la situación de prediabetes

Antecedentes de HTA, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica

Consumo de tabaco y alcohol

Nivel de actividad física



Entrevistas clínicas protocolizadas

	Visita nº (meses desde inclusión)																
	1 (0)	2 (3)	3 (6)	4 (9)	5 (12)	6 (15)	7 (18)	8 (21)	9 (24)	10 (27)	11 (30)	12 (33)	13 (36)	15 (39)	16 (42)	17 (45)	18 (48)
AG	x																
EF	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ANAL	x		x		x		x		x		x		x		x		x
SOG 75g					x				x				x				x
EP	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ECT	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

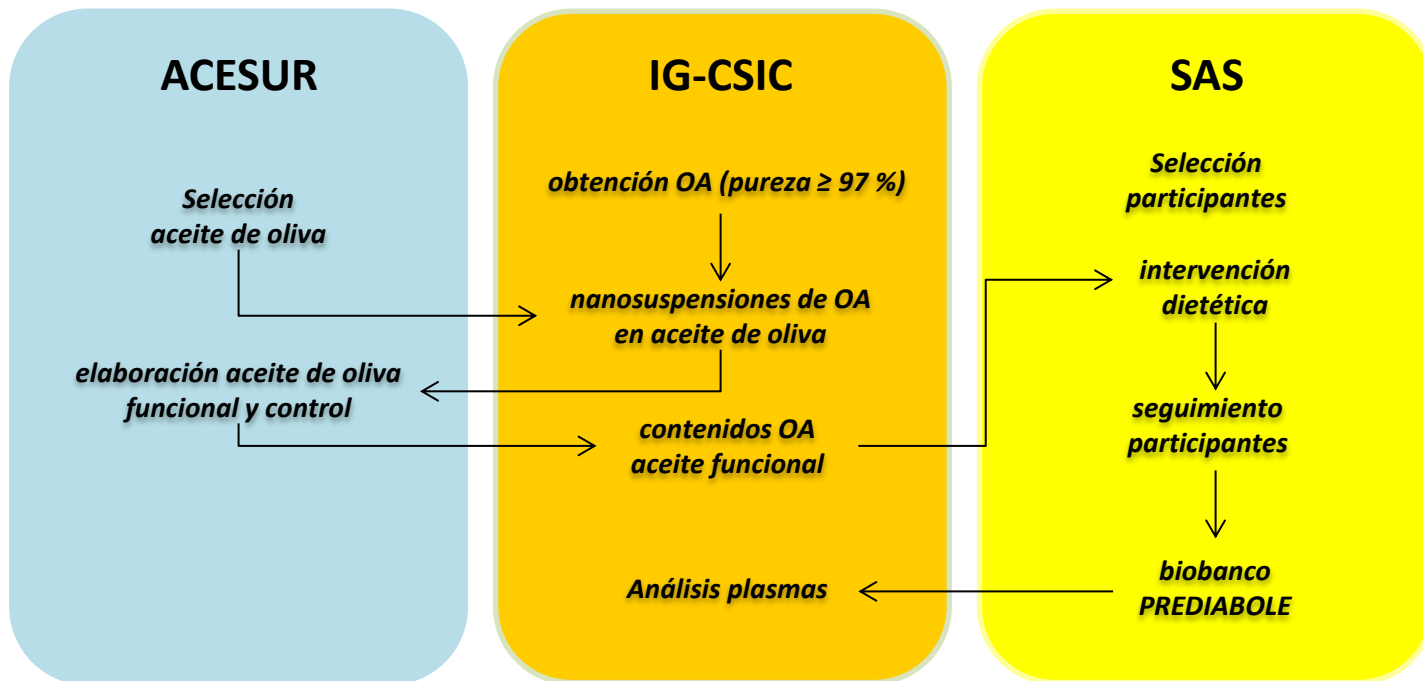
Anamnesis general (AG)

Exploración Física (EF): Peso, Talla (sólo Visita 1), PAS y PAD y Perímetro Abdominal.

Variables analíticas de seguimiento (ANAL): bioquímica general, perfil Lipídico, insulina, HbA1c, ...

Entrevista Personalizada (EP): Dieta Hipocalórica + Ejercicio Físico + Hábitos tóxicos

Evaluación del Cumplimiento Terapéutico (ECT)



Obtención de ≈4000 g de OA con una pureza mínima del 97 %

Preparación de más de 11.000 L de aceite de oliva, la mitad enriquecidos hasta 600 mg/Kg en OA

Realización de ≈ 3100 entrevistas médicas

Análisis de contenidos de OA en ≈ 2150 alícuotas de plasma



estudio

PREDIABOLE



situación a 31 marzo 2016

55 participantes con más de 1 año de seguimiento

60 participantes con más 2 años

40 participantes con más de 3 años

38 participantes con más de 4 años

TOTAL: 193 individuos

tiempo medio de seguimiento: 28 meses

Abandonos: 27

Eventos: 37

Ausencia absoluta de efectos adversos



estudio
PREDIABOLE



APLICABILIDAD E IMPACTO POTENCIAL DEL ESTUDIO PREDIABOLE



Para el individuo, la sociedad y el Sistema Nacional de Salud

La demostración mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado de que el consumo regular de un alimento funcional enriquecido en ácido oleanólico previene o ralentiza la aparición de Diabetes Mellitus Tipo 2, supone un aval científico de alta calidad para incluir este compuesto bioactivo en las nuevas estrategias para combatir la pandemia.



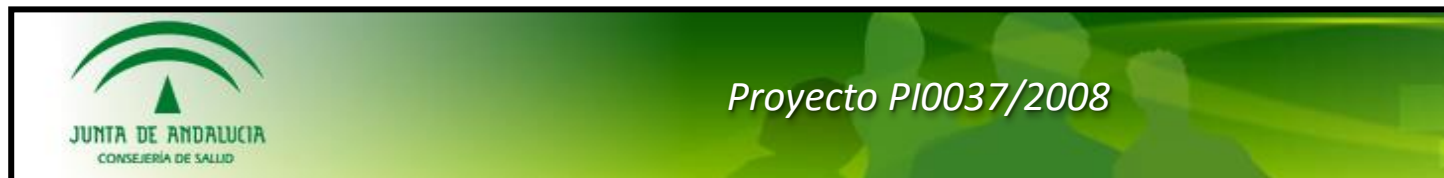
Para el sector oleícola

Se implementan protocolos de procesado de la hoja de olivo que permiten obtener productos bioactivos con alta pureza. El aprovechamiento a coste competitivo de esta biomasa barata y abundante para la preparación de compuestos naturales con muy alto valor añadido es una vía interesante para mejorar la rentabilidad de las explotaciones olivareras.



Para la investigación científica

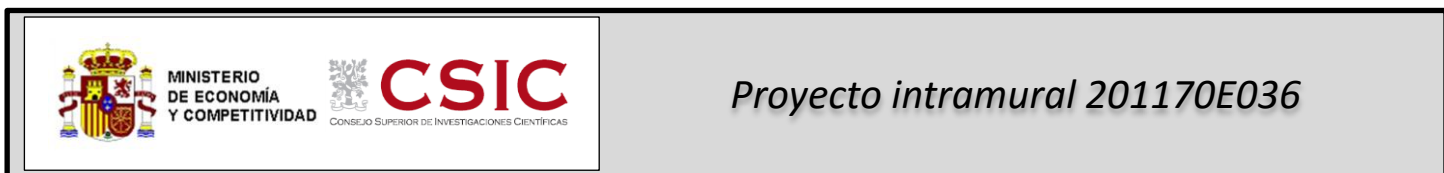
Este estudio permite avanzar en el conocimiento de los mecanismos por los que el ácido oleanólico ejerce sus efectos beneficiosos en humanos. Se abre la puerta a nuevas investigaciones. Constitución del Biobanco PREDIABOLE.



01-01-2009 a 31-12-2011 (46.000,00 €)



01-01-2011 a 31-12-2014 (140.000,00 €)



01-01-2011 a 25-04-2011 (5.500,00 €)



estudio
PREDIABOLE



19º Congreso
SAMFyC
Sociedad Andaluza
de Medicina Familiar
y Comunitaria

Palacio de Congresos de Cádiz
Cádiz 2009 | 18 al 20 de Junio de 2009

Certificado de Premio

El Comité Científico otorga
Premio al Mejor Proyecto de Investigación:
**EFFECTO DEL ACEITE DE OLIVA ENRIQUECIDO EN ACIDO OLEANÓLICO EN LA PREVENCIÓN DE LA
DIABETES EN PACIENTES PREDIABÉTICOS. ESTUDIO PREDIABOLE.**

del autor/es
**SANTOS LOZANO, J. M.; LAPETRA PERALTA, J.; IGLESIAS BONILLA, P.; ROMÁN TORRES, P.;
CASTELLANO OROZCO, J. M.; GUINDA MARTÍN, A.**

presentado en el 19º Congreso SAMFyC, celebrado en el Palacio de Congresos de Cádiz, del 18 al 20 de Junio de 2009.

En Cádiz, a 20 de Junio de 2009.



Dr. D. Antonio José Madueño Caro
Presidente del Comité Científico



estudio
PREDIABOLE



José Manuel Santos
José Lapetra
Francisco José García
Pablo Iglesias
Eduardo Mayoral
Manuel Ortega
Carmen Lama
Ana Velardo
Consuelo Sampedro
Pilar Román
María Ángeles Ruiz
María del Carmen Jiménez
Inmaculada Gabaldón
Amalia López
Ana Regla Domínguez
Inmaculada Rivera

Amparo Ortega
Juan de Dios Caballero
Jose Manuel de Eugenio
Yolanda Corbacho
María Angeles Serrano
Robledo Vera
Maribel Soto
Ángela Zafra
Daniel Delgado
Pedro Pablo Pérez
Matilde Campos
Maribel González
Francisca Nogales
Juan Carlos Fernández
Rosa Martínez
Carmen Duque
Pablo Guzmán

Mirela Rada
Ángeles Guinda Garín
Teresa Delgado Hervás
José Antonio Cayuela Sánchez
Augusto Lanzón Rey (01/2011)
José María Castellano Orozco

