



SESIÓN 22

ESTUDIO OLTRAD, LIPIDOMA DIFERENCIAL EN TIROIDES Y ONS EN LA FUNCIÓN CARDIACA

Una de las primeras sesiones de la última jornada ha sido *Clínico Traslacional*, moderada por Mireia Jordá Ramos, investigadora principal del grupo Tumores Endocrinos del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP) en Badalona (Barcelona), y Cristina Novo Rodríguez, facultativa especialista de área (FEA) de Endocrinología y Nutrición en el Servicio Andaluz de Salud (SAS). Como ponentes, las doctoras Elena Yubero, investigadora científica del Grupo Compuestos bioactivos, nutrición y salud en el Instituto de la Grasa del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), con la charla *Papel del ácido oleanólico en la preservación de la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Resultados del estudio OLTRAD*; y Aura Herrera Martínez, FEA de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, con la ponencia *Evolución clínico molecular de la función cardiaca tras el uso de suplementos nutricionales orales*; y el doctor Dídac Mauricio Puente, director científico del CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y director del grupo de Endocrinología y Nutrición del CIBERDEM, con la charla *Lipidoma diferencial en adenomas y carcinomas foliculares de tiroides*.

La charla de la doctora Yubero se ha centrado en el ácido oleanólico y el estudio OLTRAD. El ácido oleanólico (AO) es un triterpeno natural presente en la piel del fruto del olivo, las hojas y el aceite de oliva. Se ha estudiado ampliamente por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antidiabéticas e incluso anticancerígenas. En modelos preclínicos, el AO ha demostrado modular rutas metabólicas implicadas en la formación de productos de glicación avanzada (AGE), compuestos tóxicos que se acumulan en situaciones de hiperglucemia crónica y que están directamente relacionados con el daño vascular y renal en la diabetes. En concreto, el AO inhibe enzimas como la aldosa reductasa y activa la glioxalasa I, reduciendo así los niveles de metilglioxal, un precursor clave en la formación de AGE.

En trabajos anteriores del grupo de investigación al que pertenece Yubero, concretamente en el estudio clínico Prediabolet, realizado en pacientes con prediabetes, se vio que el consumo de un aceite de oliva funcional enriquecido con AO mejoraba parámetros metabólicos y reducía marcadores de estrés oxidativo, por lo que se plantearon su posible utilidad como adyuvante terapéutico en pacientes con diabetes tipo 2 (que es el objetivo principal del estudio OLTRAD).

Estudios previos realizados por este mismo grupo del Instituto de la Grasa han demostrado que, tras su ingesta en matriz grasa, el AO se vehiculiza principalmente en lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL), lo que favorece su absorción y distribución hacia tejidos periféricos, incluyendo hígado y riñón. Esta biodisponibilidad es clave para que el AO ejerza sus efectos moduladores sobre el metabolismo de los AGE y el estrés oxidativo. Estos mecanismos sugieren que el AO podría ejercer un efecto protector frente a complicaciones microvasculares, como la nefropatía diabética. Y es precisamente el papel del AO en la preservación de la función renal en pacientes con diabetes tipo 2, objetivo secundario del estudio OLTRAD, la esencia de la charla de Yubero.

La especialista ha explicado que el estudio OLTRAD (*Oleanolic Acid as Therapeutic Adjuvant for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y



controlado, registrado en ClinicalTrials.gov (NCT06030544). Se puso en marcha en marzo de 2022 y finalizó en marzo de 2024. Participaron 97 pacientes con diabetes tipo 2, todos en tratamiento farmacológico estándar, que fueron asignados a consumir durante 12 meses un aceite de oliva funcional enriquecido con AO (600 mg/kg) o un aceite de oliva control sin enriquecimiento. El objetivo principal fue evaluar si el AO podía potenciar los efectos del tratamiento antidiabético habitual, actuando como adyuvante nutricional.

Además de parámetros glucémicos y cardiovasculares, se evaluó la función renal mediante estimación del filtrado glomerular (eGFR) y el cociente albúmina/creatinina en orina (uACR), así como niveles circulantes de productos de glicación avanzada (AGE) y enzimas implicadas en su metabolismo, como la aldosa reductasa y la glicoxalasa I. “El diseño del estudio permitió analizar el efecto del AO en distintos subgrupos de pacientes, especialmente aquellos con función renal levemente deteriorada, y explorar mecanismos moleculares asociados a su posible efecto protector”, ha indicado la experta. La intervención fue bien tolerada, y se realizó en condiciones que replican la práctica clínica habitual, lo que refuerza la aplicabilidad de los resultados.

“Aunque actualmente seguimos analizando el efecto del AO en relación con el objetivo principal del estudio OLTRAD -su papel como adyuvante en el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2-, los resultados ya disponibles sobre la función renal, que constituyen un objetivo secundario del proyecto, son especialmente prometedores. El consumo de aceite de oliva enriquecido con AO durante 12 meses fue seguro, bien tolerado y se asoció con una preservación significativa de la función renal, particularmente en pacientes con filtrado glomerular levemente reducido al inicio (eGFR entre 60-90 ml/min/1.73 m²). Este efecto se acompañó de una reducción en los niveles de metilglixal y una mejora en la actividad de la glicoxalasa I, lo que sugiere un mecanismo de acción mediado por la modulación del metabolismo de los productos de glicación avanzada (AGE)”, ha detallado Yubero.

En contraste, ha continuado la investigadora del CSIC, el grupo que ingirió el mismo aceite de oliva pero sin enriquecer con este triterpeno mostró un deterioro progresivo de la función renal y un aumento de los niveles circulantes AGE. “Estos hallazgos abren la puerta a futuras investigaciones, tanto para confirmar estos efectos en poblaciones más amplias como para explorar el potencial del AO en otras patologías relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación crónica, como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad hepática metabólica o incluso el deterioro cognitivo. De hecho, considerando que la diabetes tipo 2 se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer, y que estudios previos de nuestro grupo sugieren que el AO podría modular rutas implicadas en el daño neurovascular, pensamos que este compuesto podría tener también un efecto beneficioso en el contexto de enfermedades neurodegenerativas”, ha señalado.

En modelos experimentales, el AO ha mostrado efectos neuroprotectores, mejorando el rendimiento cognitivo y modulando la actividad de enzimas clave como la acetilcolinesterasa, así como la expresión de factores neurotróficos. En conjunto, ha concluido Yubero, “estos datos refuerzan la hipótesis de que el AO podría tener aplicaciones más allá del ámbito metabólico, abriendo nuevas líneas de investigación en patologías como el Alzheimer, donde el componente inflamatorio y el estrés oxidativo juegan un papel central”.

Por su parte, el doctor Mauricio, ha comenzado su charla exponiendo que el diagnóstico diferencial en tiroides entre adenomas foliculares (AF) -tumores benignos- y carcinomas foliculares (CFT) -tumores malignos con capacidad de invasión local y a otros tejidos- sigue



siendo un desafío clínico importante. El diagnóstico se basa actualmente en la citología, que no permite diferenciar entre ambas entidades de manera definitiva, lo cual implica la necesidad de proceder a la cirugía para un diagnóstico histológico preciso.

El especialista ha hablado de un trabajo que surgió del proyecto financiado por la SEEN con el título *Estudio del lipidoma diferencial en adenomas y carcinomas foliculares de tiroides mediante imágenes por espectrometría de masas*, desarrollado como colaboración entre tres grupos de investigación del Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III (CIBERDEM y CIBERBBN) y coordinado por él mismo, que se llevó a cabo entre 2022 y 2024 e integró investigadores clínicos y básicos con experiencia en Endocrinología, metabolismo lipídico y tecnologías ómicas.

“En este contexto, nos planteamos estudiar estos tumores obtenidos a partir de tejido de tumores AF y CFT mediante una aproximación metabolómica espacial optimizada, que combina la espectrometría de masas por imágenes con desorción/ionización asistida por láser en matriz (MALDI-MSI), y que permite la visualización e identificación *in situ* en el tejido de moléculas diferencialmente expresadas”, ha explicado Mauricio. Se analizaron un total de 67 muestras de tejido tiroideo, “cuidadosamente procesadas para preservar la arquitectura histológica y facilitar la detección molecular”, ha añadido el experto. Los datos obtenidos se filtraron y procesaron con herramientas computacionales avanzadas para identificar patrones específicos entre AF y CFT.

El especialista ha detallado que gracias a este análisis, se identificaron moléculas diferencialmente expresadas asociadas al tipo de tejido. En particular, se observó un aumento en la abundancia relativa de moléculas del metabolismo de los fosfolípidos (como fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina), presentes en ambos tipos tumorales, pero en mayor abundancia en CFT. “Este hallazgo es relevante porque su sobreexpresión puede favorecer que las células tumorales foliculares adquieran mayor resistencia a la apoptosis (muerte celular programada), facilitando así la supervivencia y progresión del tumor”, ha comentado el doctor.

Asimismo, Mauricio ha apuntado que se detectó una señal aumentada de cardiolipina en los CFT, un fosfolípido mitocondrial que desempeña un papel central en numerosas reacciones y procesos relacionados con la función y la dinámica mitocondrial. En concreto, este lípido interactúa con diversas proteínas de la membrana mitocondrial interna, y es necesario para la actividad óptima de varios complejos enzimáticos de la cadena de transporte de electrones y de la producción de ATP. “Su aumento sugiere un ajuste metabólico de las mitocondrias, posiblemente orientado a mantener una mayor producción de energía, lo que podría conferir a las células malignas una ventaja en términos de supervivencia y adaptabilidad, según lo descrito en estudios sobre biogénesis mitocondrial y metabolismo tumoral”, ha explicado.

Finalmente, Mauricio, que también es profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Vic-Universidad Central de Cataluña, ha concluido que aunque los análisis de suero de los pacientes no revelaron metabolitos circulantes diferencialmente expresados que pudieran actuar como biomarcadores no invasivos de CFT frente a AF, el hallazgo de estas alteraciones tisulares proporciona nueva información en la patogenia de estos tumores, y el potencial desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas.

En la última charla, la doctora Herrera ha comenzado dando datos sobre la insuficiencia cardíaca (IC), una enfermedad crónica con una incidencia creciente que afecta a 26 millones de personas a nivel mundial. Representa la etapa final de múltiples patologías cardíacas, impactando significativamente la calidad de vida de los pacientes y asociándose con elevados



costos médicos. Los pacientes con IC frecuentemente presentan malnutrición (con una prevalencia que oscila entre el 10% y el 50%) y una alta incidencia de sarcopenia. La inflamación es un factor clave en la patogénesis y progresión de la IC, correlacionándose con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

La especialista ha expuesto los datos de un ensayo clínico en el que se comparaba el efecto de la Dieta Mediterránea sola (grupo control) frente a la Dieta Mediterránea acompañada de suplementación nutricional utilizando suplementos nutricionales orales (ONS) hipercalóricos, hiperproteicos y enriquecidos con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (grupo intervención).

“A nivel clínico, el estudio demostró que la intervención nutricional (Dieta Mediterránea más ONS) se asoció con mejoras en la función cardíaca y la calidad de vida. El grupo de intervención mostró incrementos significativos en la masa magra y la masa celular corporal. La funcionalidad, evaluada mediante la prueba ‘up-and-go’, mejoró significativamente en toda la cohorte. Respecto a los marcadores cardíacos, el grupo que recibió ONS experimentó un aumento superior de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (del 34,2% al 45,0%, $p<0,05$) y una reducción significativa del NT-proBNP, un biomarcador clave de la disfunción cardíaca”, ha explicado Herrera.

En cuanto a marcadores circulantes, en el grupo de intervención se observó un mayor descenso de marcadores inflamatorios como la PCR y la ferritina. “Al analizar citoquinas circulantes, se observó que los niveles basales de algunas citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, MCP-1) estaban positivamente correlacionados con el sobrepeso, la obesidad y la masa grasa. El soporte nutricional que incluyó ONS demostró una disminución significativa en los niveles circulantes de IL-6 e IP-10, lo cual no ocurrió en el grupo control”, ha detallado Herrera, quien también es investigadora en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Desde el punto de vista molecular, numerosos componentes estaban claramente relacionados con la presencia de sarcopenia en la cohorte. La suplementación nutricional con ONS indujo modificaciones moleculares significativas en las vías del inflammasoma, mecanismos críticos del sistema inmune innato. En el grupo de intervención se observó una disminución en la expresión de varios receptores Nod-like (NLRP12, NLRP6) y componentes de activación del inflammasoma (CASP5, TLR2, TLR9). También se redujo la expresión de moléculas relacionadas con la activación de la respuesta inflamatoria, como CXCR1, CXCR2, TGFB, CCL2 y NF- κ B. “Estos hallazgos moleculares, ausentes en el grupo que siguió solo la DM, sugieren que la suplementación nutricional podría modular las vías asociadas al remodelado cardíaco, disminuyendo la inflamación y la fibrosis consecuente”, ha subrayado la especialista.

Herrera ha concluido que la combinación de Dieta Mediterránea con ONS hipercalóricos, hiperproteicos y enriquecidos con EPA y DHA en pacientes con IC produce mejoría clínica significativa, reflejada en ganancia de masa magra, aumento de la capacidad funcional y un mayor aumento en la FEVI, así como reducción en niveles de NT-proBNP, probablemente relacionado con una modulación molecular antiinflamatoria en las vías del inflammasoma, que se traduce en una menor presencia de citoquinas inflamatorias circulantes. “Estos resultados sugieren que el soporte nutricional específico podría ofrecer beneficios adicionales en pacientes con IC de cara a detener la progresión de la enfermedad y mejorar la función cardíaca”.