

SUMARIO

Entrevista

Miquel Fiol
IP del CIBERobn

Grupo de investigación

Grupo de investigación cardiovascular de las Islas Baleares (GRECIB).

GRUPO DE INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR DE LAS ISLAS BALEARES (GRECIB)

PERFIL

Miquel Fiol es jefe de la Unidad Coronaria y Postoperados de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca). Además, es coordinador del Grupo de Estudio de Factores de Riesgo Cardiovascular en el IUNICS (Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud) de la Universitat de les Illes Balears.

En la actualidad, una parte sustancial de su actividad investigadora se centra en el estudio PREDIMED (PREvención primaria de enfermedades cardiovasculares con Dieta MEDiterránea). Su participación consistió en el reclutamiento y seguimiento de 600 pacientes prestando especial atención al estudio del nutriente fitato en la calcificación cardiovascular y la responsabilidad de constituir el *core* laboratorio para el análisis de electrocardiogramas de los pacientes incluidos en el estudio PREDIMED.

Ha publicado numerosos artículos en revistas nacionales e internacionales y es autor/editor de varios libros en el ámbito de la cardiología clínica. Desarrolla una significativa actividad docente, impartiendo másteres clínicos y dirigiendo tesis doctorales, entre otras actividades de formación. Además es miembro del Comité Ético de ensayos clínicos de la Comunidad Autónoma de les Illes Balears y de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Son Espases.

En el marco del CIBERobn, el Dr Fiol coordina un grupo multidisciplinar, del que forman parte investigadores clínicos y básicos del Hospital Universitario Son Espases y de la Universitat de les Illes Balears, concretamente, miembros del grupo de investigación de Metabolismo Energético y Nutrición, del Laboratorio de Investigación en Litiasis Renal y dietistas nutricionistas contratados por el CIBER. Esta composición confiere al grupo un marcado carácter traslacional.

ENTREVISTA

Miquel Fiol,
IP del CIBERobn



¿Cuál es la actividad científica y las áreas/líneas de trabajo que vertebran su acción?

Nuestra actividad científica es un claro reflejo de la interdisciplinariedad de nuestro equipo. Nuestro grupo focaliza su investigación en el estudio de las bases moleculares que subyacen al desarrollo de patologías que tienen en común su estrecha vinculación con el estrés oxidativo como son la enfermedad cardiovascular, la resistencia a la insulina y el cáncer. De forma desglosada, podemos decir que nuestros objetivos se centran, por un lado, en el papel de componentes de la dieta, como son los fitatos, reguladores de la calcificación, en la prevención del proceso de calcificación de tejidos blandos que conduce a la calcificación vascular. En esta línea cabe destacar

“Investigamos la disfunción mitocondrial como origen del proceso canceroso y otras patologías asociadas al síndrome metabólico”

que el grupo desarrolla el trabajo de campo, correspondiente al nodo de Mallorca, para el estudio de ámbito nacional PREDIMED, registrando datos del patrón nutricional, parámetros antropométricos y electrofisiológicos y recogiendo muestras biológicas de pacientes de elevado riesgo cardiovascular que se someten a una intervención dietética con ali-

mentos característicos de la Dieta Mediterránea con conocidas propiedades antioxidantes, como el aceite de oliva virgen extra

y los frutos secos. El grupo completa su contribución a este estudio analizando el papel de polimorfismos de genes candidatos en la respuesta a la Dieta Mediterránea.

En esta misma línea, hemos contribuido con el reclutamiento de más de veinte casos en el “Estudio de intervención nutricional para la evaluación de los beneficios sobre la salud derivados del consumo de merluza en población con alto riesgo cardiovascular” de cuyos resultados preliminares se están haciendo eco distintos medios de comunicación en los últimos días.

Por otro lado, tenemos también como objetivo el estudio de la disfunción

mitocondrial como origen del proceso canceroso y de las alteraciones patológicas que caracterizan al síndrome metabólico, con especial hincapié en la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular. En este sentido, nos interesa especialmente el papel de la señalización estrogénica en el dimorfismo sexual observado a nivel de función mitocondrial y que podría

constituir el trasfondo de las diferencias entre géneros observadas en el desarrollo de ciertas patologías.

“Nuestro grupo ha contribuido al estudio PREDIMED con la inclusión de 600 pacientes, lo que ha permitido numerosos análisis específicos dirigidos a identificar mecanismos fisiológicos que expliquen el efecto de la dieta sobre las enfermedades”

¿Qué perfil profesional debe tener un investigador para poder formar parte de la plantilla del grupo?

Para formar parte de nuestro grupo, los investigadores pueden proceder de Medicina, Bioquímica, Biología, Química o Farmacia. De hecho, nuestro grupo reúne profesionales de todos estos ámbitos que se distribuyen entre profesorado universitario, personal facultativo de plantilla y residentes, así como becarios pre y postdoctorales. A este capital humano hay que añadir profesionales de la Nutrición, técnicos de laboratorio y personal de enfermería.

¿Cuál es la aportación de su equipo de investigación al estudio PREDIMED?

Por un lado, nuestro grupo ha contribuido al estudio PREDIMED con la inclusión de más de 600 pacientes, lo que ha permitido numerosos análisis específicos dirigidos a identificar mecanismos fisiopatológicos que expliquen el efecto de la dieta sobre las enfermedades. En esta línea, también se están analizando las consecuencias de la presencia de ciertos polimorfismos de genes candidatos asociados al riesgo cardiovascular sobre la respuesta de los pacientes a una intervención con Dieta Mediterránea, así como los efectos que una dieta rica en fitato puede tener sobre la prevención de la calcificación cardiovascular. Por último, se está evaluando la influencia de la Dieta Mediterránea en los cambios electrofisiológicos como mecanismo fisiopatológico de enfermedades.

¿Podría explicar en qué consiste el estudio que están llevando a cabo sobre la influencia del nutriente fitato en la progresión de la calcificación cardiovascular?

El grupo ha llevado a cabo estudios experimentales en ratas que han demostrado que una dieta baja en fitato favorece la aparición de calcificación de los tejidos blandos. El fitato es un micronutriente que se encuentra, sobre todo, en los frutos secos, en las legumbres y en los alimentos inte-

“El grupo ha llevado a cabo estudios experimentales en ratas que han demostrado que una dieta baja en fitato favorece la aparición de calcificación de los tejidos blandos. Su importancia radica en la alta prevalencia de la calcificación valvular aórtica y coronaria, que se relaciona con un mal pronóstico”

grales y que actúa como un regulador natural de la calcificación, presentando una acción biológica similar a la de los bifosfonatos. En base a estos hallazgos, se ha diseñado un estudio con un grupo de pacientes del estudio PREDIMED con fitaturias altas y bajas para ver la progresión de la calcificación cardiovascular a nivel de válvula aórtica y arterias coronarias basalmente y a los dos años. Se ha utilizado un TAC de 64 coronas para medir el acúmulo de cristales de hidroxapatita. Los resultados también se relacionarán con parámetros bioquímicos como los niveles de calcio y de parathormona, marcadores de inflamación y niveles de proteínas clave implicadas en el proceso de calcificación, así como con el patrón alimentario de los pacientes y con los hallazgos ecocardiográficos a nivel de la válvula aórtica. La importancia del estudio radica en la alta prevalencia de la calcificación valvular aórtica y coronaria, que

se relaciona con un mal pronóstico ya que estos pacientes presentarán en el futuro inmediato cardiopatía isquémica y valvulopatía aórtica.

Cada vez se atribuye un papel más relevante a la función mitocondrial en el desarrollo de diversas patologías.



Su grupo ha descrito diferencias entre ambos sexos en la función mitocondrial de distintos tejidos. ¿En qué se basan y qué consecuencias pueden tener?

Efectivamente, es un hecho destacable que en la rata y en todos los tejidos estudiados hasta el momento (tejido adiposo blanco y marrón, hígado, músculo esquelético y cardíaco y cerebro) haya diferencias entre machos y hembras en la actividad de las mitocondrias. En concreto, las mitocondrias de las hembras presentan una mayor capacidad oxidativa y están más diferenciadas, es decir, tienen una mayor dotación de proteínas. Además, las hembras presentan una mayor capacidad antioxidante, por lo que el daño oxidativo es menor, lo que en conjunto les confiere una mayor fun-

cionalidad mitocondrial. Estos resultados estarían de acuerdo con la menor prevalencia de patologías crónicas asociadas a la disfunción mitocondrial que presentan las hembras de muchas especies en comparación con los machos.

Hemos visto que las hembras tienen una mayor capacidad de respuesta frente a estímulos dietéticos que modifican la función mitocondrial, como la alimentación con dietas ricas en calorías y grasa o la restricción calórica. En este sentido, cuando los animales se alimentan con una dieta inductora de obesidad, las hembras incrementan mucho más su peso corporal, pero las manifestaciones asociadas al síndrome metabólico son más leves. El incremento de grasa en el tejido adiposo de las hembras protegería a otros tejidos, como el hígado, el músculo o el

Disfunción mitocondrial: en el origen de la enfermedad

El papel de las mitocondrias en el metabolismo celular va mucho más allá de sus funciones energéticas, de hecho cada día se descubren nuevas implicaciones de estos orgánulos en las diversas funciones celulares. Por eso no es de extrañar que la disfunción mitocondrial esté relacionada con un gran número de enfermedades, número que continua creciendo cada día.

Desde un punto de vista clásico, la disfunción mitocondrial puede definirse como una disrupción de la capacidad respiratoria, que resulta en una disminución de la disponibilidad del ATP. Pero esta definición debe ampliarse para incluir otros muchos aspectos del metabolismo celular, ya que las alteraciones en la selección de los sustratos mitocondriales, del flujo anaplerótico y cataplerótico de carbonos, y del balance redox y la producción de especies reactivas de oxígeno (entre muchas otras), pueden ocurrir en ausencia de defectos medibles en la capacidad respiratoria.

Existen muchos mecanismos que pueden inducir disfunción mitocondrial, incluyendo las alteraciones genéticas, pero el más importante de todos es el estrés oxidativo, que conduce a toda una serie de alteraciones que son las responsables, entre otras, de muchas enfermedades neurodegenerativas, metabólicas, cardiovasculares, o incluso cancerosas. Entre todas ellas destacan las enfermedades relacionadas con aspectos nutricionales, como la obesidad y la diabetes tipo II. En este contexto merece especial atención el mecanismo propuesto para la resistencia a la insulina inducida principalmente como consecuencia de un estrés oxidativo que conduce a una disfunción mitocondrial en tejidos como el músculo esquelético.

Las alteraciones que conducen a la disfunción mitocondrial pueden estar relacionadas con los múltiples aspectos de la funcionalidad de las mitocondrias, desde la biogénesis mitocondrial hasta la apoptosis, pasando por la fusión y fisión mitocondrial, así como por las alteraciones en las funciones respiratoria y fosforilativa. **Todo ello convierte a las mitocondrias en una muy interesante y prometedora diana terapéutica, sobre la cual ensayar nuevos fármacos para las enfermedades indicadas anteriormente.** En cualquier caso, estos estudios deberán ir precedidos del estudio de la función mitocondrial, que se perfila así como un campo de investigación muy interesante para los próximos años.

páncreas, de la acumulación ectópica de lípidos tóxicos que alteraría la actividad mitocondrial evitando su disfunción.

Las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, juegan un papel importante en la regulación del metabolismo mitocondrial y son candidatos a ser los principales moduladores de estas diferencias entre sexos.

Se ha constatado científicamente que la obesidad conlleva el aumento de los niveles de colesterol y

otras grasas en la sangre lo que genera alteraciones coronarias de diversa índole ¿Qué avances han logrado al respecto?

En el estudio FORTIAM en el que tuvimos ocasión de participar, se valoraron 1.063 pacientes que ingresaron por un primer infarto de miocardio y constatamos que la prevalencia de obesidad y sobrepeso era más elevada que en la población general. Esto se debe a diferentes factores: por una parte, la obesidad favorece la aparición de otros factores de riesgo clásicos como diabetes tipo 2, dislipemia e

hipertensión. Observamos un aumento del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en relación al índice de masa corporal y un descenso de los niveles de colesterol HDL. También observamos un aumento de las LDL-oxidadas (que inician el proceso ateroesclerótico) y de proteína C reactiva con el aumento del índice de masa corporal.

A colación con la pregunta anterior, ¿qué consideración le merece la conclusión extraída del estudio publicado, el pasado mes de marzo, en The

Lancet en el que se demuestra que la obesidad por si misma no provoca infartos?

Efectivamente, los resultados de este metaanálisis publicado en Lancet sobre un gran número de pacientes muestran que las tres unidades de medida de adiposidad (índice de masa corporal, circunferencia abdominal y relación cintura-cadera) no aportan un valor pronóstico significativo, cuando se consideran también otras variables de factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial, diabetes y dislipemia, al menos en lo que se refiere a enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, no se puede despreciar

en la práctica la medición, al menos, del índice de masa corporal sobre todo en individuos jóvenes porque se relaciona con la aparición en un futuro próximo de otros factores de riesgo y, por tanto, de riesgo cardiovascular.

Nosotros, junto con otros grupos del CIBERobn, publicamos en Medicina Clínica (2010) una serie de 1.063 pacientes con un primer infarto de miocardio en los que se observó un porcentaje de sobrepeso u obesidad del 73,6%, además de una mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos, salvo tabaquismo, y factores de riesgo denominados emergentes como LDL oxidada y proteína C reactiva ultrasensible que se relacionaban de forma directa y significativa con el índice de masa corporal y la Lp(a) que se relacionaba de forma inversa con el índice de masa corporal. Sin embargo, no observamos relación entre el grado de obesidad y la mortalidad a corto y medio plazo. Pueden argumentarse algunas razones para explicar este hecho tales como que los pacientes obesos con infarto son más jóvenes y reciben un tratamiento más agresivo de prevención secundaria, entre otros.

En realidad considero que la discusión científica sigue abierta y son necesarios estudios con altos niveles de evidencia que irán clarificando estas cuestiones.

¿Además de investigación básica y

clínica, realizan alguna otra actividad enmarcada en la estrategia objeto de nuestro CIBER?

A través de colaboraciones con instituciones públicas y privadas, dietistas nutricionistas adscritos al grupo llevan a cabo diversas intervenciones dirigidas a la población general. Consideramos que un correcto abordaje del sobrepeso y la obesidad no debe plantearse únicamente desde el ámbito de la investigación clínica o básica.

Así, fruto de un convenio de colaboración con CODNIB (Colegio Profesional de Dietistas Nutricionistas de las Islas Baleares) que tenemos en marcha, hemos participado en el asesoramiento científico de contenidos y materiales dirigidos a promocionar la adquisición de hábitos saludables y la divulgación de conocimiento en materia de alimentación y salud. En esta línea, (iniciativas divulgativas dirigidas al gran público) colaboramos activamente con la Asociación para la promoción del consumo de frutas y verduras "5 al día", como integrantes de su Comité Científico desde el año 2006 hasta la actualidad; hemos desarrollado contenidos sobre Alimentación equilibrada en edad escolar y adolescencia, que han servido de soporte para el Plan de Dinamización y Formación para el fomento de la Participación de las Familias en la Comunidad Balear y hemos participado en programas de divulgación sobre alimentación y cáncer con la Junta de Bale-

ESTUDIO PREDIMED

EFECTOS DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

PROCEDIMIENTO DE INTERVENCIÓN



Extracciones



Intervención dietética y medidas antropométricas



Reuniones grupales

ciberobn

ISC
Instituto de Salud Carlos III



ciberobn



"Una manera de nacer Europa"

ares de la Asociación Española contra el Cáncer.

Conscientes de la importancia de la prevención de conductas de riesgo en la población juvenil, participamos por tercer año consecutivo en el Punto de Asesoramiento en Salud para jóvenes (PAS) promovido desde la Dirección General de Juventud del Gobierno de Illes Balears, que integra además de asesoramiento individual, aplicaciones web, (<http://www.codnib.es/pas/pas/inicio.html>), formación on line para técnicos de juventud, así como dinamización de redes sociales, blog y talleres para la divulgación de conocimientos básicos, herramientas y habilidades en torno a la alimentación para poder resolver y ayudar a los jóvenes a adoptar hábitos alimentarios saludables.

Participamos en el programa europeo **FOOD PROFIT** (www.foodprofit.org) liderado por la Consejería de Salud y Consumo

de Baleares desde el año 2007. Este ambicioso proyecto promueve la participación de pequeñas y medianas empresas de la cadena alimentaria y canal HORECA (Hoteles, Restaurantes y Catering), en la gestión de los determinantes de salud, facilitando a la población el seguimiento de patrones de alimentación saludables.

FOOD PRO-FIT tiene como finalidad conseguir, a través de la reformulación, que los productos de la industria alimentaria y los disponibles en los menús de comedores escolares, de empresa, hospitales, catering y restaurantes, mejoren su perfil nutricional sin modificar sus características sensoriales principales. Como resultado de este trabajo, hoy por hoy las PYMES disponen de una herramienta online gratuita denominada HANCP (Hazard Analysis and Nutritional Control Points. <http://hancptool.org>) que permite identificar el riesgo nutricional de sus productos, tomar decisiones para su re-

formulación y facilitar la aplicación de declaraciones nutricionales en base al Reglamento 1924/2006. Estamos orgullosos de haber participado a través de nuestro colaborador Manuel Moñino Gómez- en la autoría compartida de esta herramienta que ha sido galardonada con el premio NAOS 2009 a la iniciativa empresarial.

“FOOD PROFIT tiene como finalidad conseguir, a través de la reformulación, que los productos de la industria alimentaria y los disponibles en los menús de comedores escolares, de empresa, hospitales, catering y restaurantes, mejoren su perfil nutricional sin modificar las características sensoriales principales”

tencia insulínica y síndrome metabólico, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva e inflamación vascular crónica. Además se han relacionado los niveles altos de parathormona (PTH) con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular. Otros autores han encontrado relación entre los niveles de PTH y dieta mediterránea suplementada con frutos secos.

En el marco del estudio PREDIMED, y de acuerdo a estas premisas, estamos realizando un análisis del metabolismo óseo, a un subgrupo de pacientes, a través de la determinación de parámetros como la parathormona, la vitamina D, el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I y densitometría de distribución de grasa corporal.

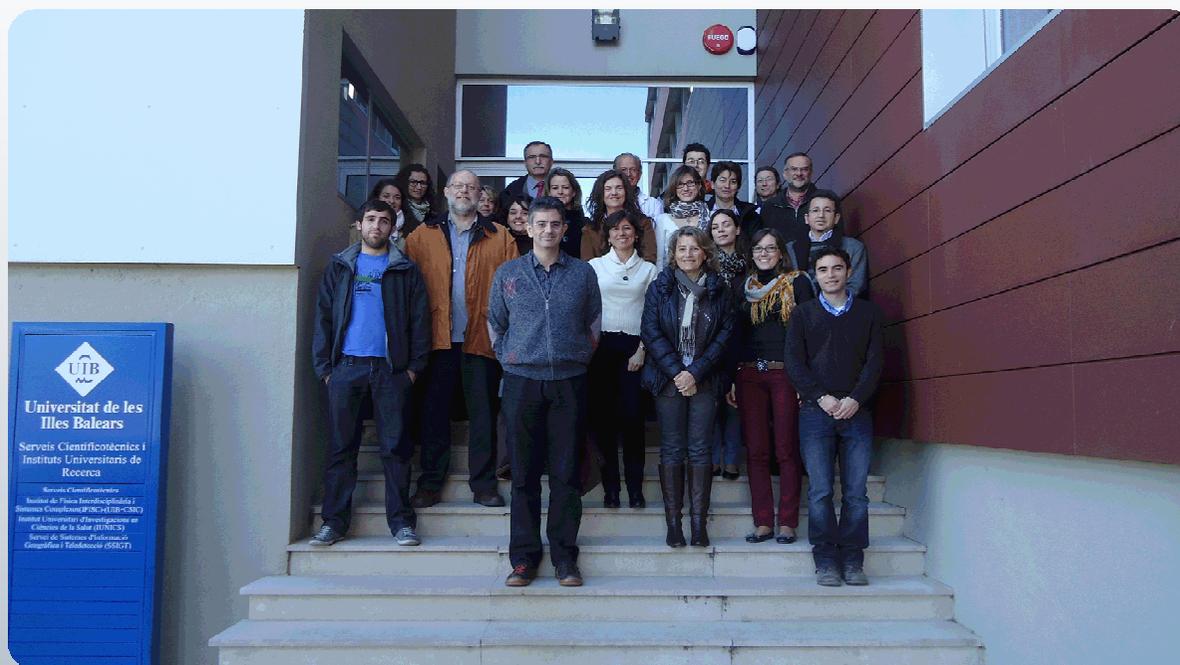
También se está realizando un análisis de los miles de electrocardiogramas practicados a los pacientes incluidos en el estudio PREDIMED para ver la capacidad de predicción de eventos cardiovasculares y las diferencias entre los tres grupos de: Dieta Mediterránea suplementada con aceite de olive virgen extra, frutos secos o dieta baja en grasa. En esta misma línea, uno de nuestros retos a medio plazo es la iniciación de otro estudio de intervención dietética en pacientes obesos o con sobrepeso para ver el efecto de la Dieta Mediterránea baja en calorías frente a una dieta libre baja en calorías.

¿En qué otros proyectos está trabajando actualmente el equipo del CIBERObn que usted dirige? ¿Cuáles son los principales avances a este respecto? ¿Qué retos se marcan a medio plazo?

En el estudio sobre metabolismo óseo y dieta mediterránea, destaca un elevado porcentaje de hiperparatiroidismo, que en general no se relaciona con la densitometría y puede relacionarse, a priori, con la edad y el índice de masa corporal (IMC) de los participantes. Estos dos factores (edad e IMC) pueden predisponer al desarrollo de hipovitaminosis D y explicar el hiperparatiroidismo. Recientes estudios relacionan la deficiencia en vitamina D con la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y otros actores como hipertensión arterial y calcificación de las arterias coronarias. También se ha vinculado esta deficiencia con diabetes, predisposición a resis-

Hancptool: www.foodfruit.org

GRUPO DE INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR DE LAS ISLAS BALEARES



El equipo de investigación del CIBERObn, coordinado por el doctor Fiol, está integrado por 30 investigadores encargados del reclutamiento y seguimiento de los 652 pacientes con alto riesgo cardiovascular que participaron en el estudio PREDIMED.

Este nodo también se responsabiliza del estudio de los polimorfismos genéticos en respuesta a la Dieta Mediterránea y están llevando a cabo un estudio sobre la influencia del nutriente fitato sobre la progresión de la calcificación cardiovascular.

ORGANIGRAMA

Jefe de grupo

Fiol Sala, Miquel

Miembros

Alcolea Delgado, María del Pilar
Amezaga Menéndez, Rocío
Amengual Cladera, Emilia
Carrillo López, Andrés
Caplonch Amer, Gabriela
Costa Bauza, Antonia
Frontera Juan, Guiem
García Palmer, Francisco José
García Valdueza, Marta
Gianotti Bauzá, Magdalena
Gómez Perez, Yolanda
Grases Freixedas, Feliciano
Guevara de Bonis, Rocío
Lladó Sampol, Isabel
Moñino Gómez, Manuel
Morey Servera, Margarita
Nadal Casellas, Antonia
Nadal Serrano, Mercedes
Oliver Oliver, Jordi
Prieto Almirall, Rafael María
Proenza Arenas, Ana María
Prohens Rigo, María Lara
Roca Salom, María del Pilar
Romaguera Bosch, Dora
Rosselló Ferrer, Ainhoa
Santandreu Jaume, Francisca María
Sastre Serra, Jorge
Thomas Moya, Elena
Valle Gómez, Adamo
Vila Vidal, Magdalena

Grupo de investigación cardiovascular de las Islas Baleares (GRECIB)

Hospital Universitario Son Espases

Ctra. de Valldemossa, 79

07010 Palma de Mallorca

Miquel Fiol

Tel. 646 956 100

Mail: miquelfiol@yahoo.es; miguel.fiol@ssib.es

CIBERobn

Edificio D 1ª planta | Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (CHUS)

Choupana s/n | 15706 Santiago de Compostela

Tel. 981 951 628/ 981 955 076

www.ciberobn.es