

**Luiza Antoniazzi Gomes de Gouveia**

**Associação entre padrão dietético e parâmetros bioquímicos  
de indivíduos brasileiros e espanhóis com  
hipercolesterolemia familiar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos  
Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2020**

**Luiza Antoniazzi Gomes de Gouveia**

**Associação entre padrão dietético e parâmetros bioquímicos  
de indivíduos brasileiros e espanhóis com  
hipercolesterolemia familiar**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos  
Filho

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A  
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo**

**2020**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gouveia, Luiza Antoniazzi Gomes de  
Associação entre padrão dietético e parâmetros  
bioquímicos de indivíduos brasileiros e espanhóis com  
hipercolesterolemia familiar / Luiza Antoniazzi  
Gomes de Gouveia. -- São Paulo, 2019.  
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Hiperlipoproteinemia tipo II  
2.Dieta 3.Doenças cardiovasculares 4.Lipoproteínas  
LDL 5.Inflamação 6.Dieta mediterrânea

USP/FM/DBD-504/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todos pacientes com diagnóstico de hipercolesterolemia familiar que contribuíram com suas informações para realização deste trabalho e desejo que cada vez mais possamos ter evidências que contribuam para o tratamento farmacológico e não farmacológico, colaborando para melhor qualidade de vida destes indivíduos.

## **Agradecimentos**

Agradeço a Deus pela vida e todas as oportunidades de vivê-la, especialmente por cada etapa da jornada de realização desta pesquisa.

Muito obrigada por todo apoio da minha família durante minha vida, sem eles, nada seria possível!

Cynthia E. Jannes, Alexandre Pereira e professor Krieger, muito obrigada por abrirem as portas do Hipercol Brasil para mim.

Toda minha gratidão ao professor Dr. Raul Dias dos Santos, por me orientar com extrema seriedade e profissionalismo, por me apoiar, incentivar e pelos diversos ensinamentos que compartilhou comigo durante a jornada do doutorado.

Márcio Bittencourt, muito obrigada pela imensurável contribuição para as análises estatísticas e interpretação dos resultados deste estudo.

Julio César Acosta-Navarro, foi ponte para o início do doutorado. Muito obrigada pela amizade e pelo apoio de sempre!

Vanesca Machado, muito obrigada pela colaboração e comprometimento com a coleta de dados desta pesquisa.

Todos integrantes ou que já integraram a equipe Hipercol Brasil, que colaboram com o andamento do programa, e portanto, foram essenciais a realização desta pesquisa: Carol Watanabe, Carol Capelli, Pamela, Caroline Alfredo, Renata, Marina, Isabella, Mauricio, Theo, Thati, Stella, Fernanda e Karina.

Agradeço a presença e apoio de tantos amigos, dentre eles uma que ganhei durante o doutorado, Michelle. Vocês tornam tudo mais leve!

A equipe da Fundacion Hipercolesterolemia Familiar que me recebeu de forma tão atenciosa e aberta para realização deste trabalho. Pedro, Teresa, Raquel e Virgínia, muito obrigada!

Finalmente, muito obrigada para todos os pacientes do Hipercol Brasil e do SAFEHEART que contribuem com suas informações pessoais para que seja possível avançar os estudos na área e sem os quais não seria possível ter chegado aos resultados desta pesquisa.

## **Financiamento**

Para realização deste estudo foram imprescindíveis os apoios financeiros recebidos pelo Hipercol Brasil:

- Sociedade Hospital Samaritano e Ministério da Saúde (PROADI-SUS; SIPAR: 25000.180.672/2011-81).

- Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP número 2013/17368-0).

## **Epígrafe**

*“A energia da vida de muitos seres flui  
para dentro de nós quando estamos  
comendo”*

*Jan Chozen Bays*



## Normalização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências adaptadas de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver), baseadas nas recomendações do material:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE TABELAS**

**LISTA DE ABREVIATURAS**

**LISTA DE SÍMBOLOS**

**LISTA DE SIGLAS**

**RESUMO**

**SUMMARY**

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	22
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	22
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	22
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	23
<b>3.1 Hipercolesterolemia Familiar</b> .....	23
<b>3.2 Programas de rastreamento genético</b> .....	26
3.2.1 Programa Genético de Rastreamento de Hipercolesterolemia Familiar - Hipercol Brasil .....	26
<i>Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar da FHF e estudo SAFEHEART – Estudio de Seguimento de uma Cohorte de Hipercolesterolemia Familiar em Espanha</i> .....	28
<b>3.3 Tratamento dietético na Hipercolesterolemia Familiar</b> .....	30
3.3.1 Influência do padrão dietético na hipercolesterolemia .....	34
<b>4 MÉTODOS</b> .....	40
<b>4.1 Desenho e amostra do estudo</b> .....	40
4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão .....	41
<b>4.2 Coleta de dados</b> .....	41
4.2.1 Avaliação dietética .....	44
<b>4.3 Avaliação genética</b> .....	47
<b>4.4 Análises bioquímicas</b> .....	47
<b>4.5 Análise estatística</b> .....	48
<b>5 RESULTADOS</b> .....	52
<b>5.1 População do Estudo</b> .....	52

<b>5.2 Parâmetros bioquímicos .....</b>	<b>54</b>
<b>5.3 Ingestão de macronutrientes .....</b>	<b>54</b>
<b>5.4 Associação do consumo de macronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau .....</b>	<b>56</b>
<b>5.5 Ingestão de micronutrientes .....</b>	<b>58</b>
<b>5.6 Associação de micronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau .....</b>	<b>60</b>
<b>5.7 Adesão à dieta mediterrânea .....</b>	<b>65</b>
<b>5.8 Associação da adesão à dieta mediterrânea com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau .....</b>	<b>67</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>73</b>
<b>6.1 Diferenças no perfil de risco de DCAP .....</b>	<b>73</b>
<b>6.2 Diferenças no consumo alimentar entre BR e a ESP .....</b>	<b>74</b>
<b>6.3 Associação dos macronutrientes com biomarcadores de dislipidemia .....</b>	<b>75</b>
<b>6.4 Associação dos macronutrientes com inflamação de baixo grau .....</b>	<b>77</b>
<b>6.5 Diferenças na ingestão de micronutrientes .....</b>	<b>78</b>
<b>6.6 Associação do consumo de micronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau .....</b>	<b>79</b>
<b>6.7 Adesão à Dieta Mediterrânea .....</b>	<b>85</b>
<b>6.8 Associação da adesão à dieta mediterrânea com marcadores de dislipidemia .....</b>	<b>89</b>
<b>6.9 Associação da adesão à dieta mediterrânea com inflamação de baixo grau .....</b>	<b>95</b>
<b>6.10 Implicações e limitações clínicas .....</b>	<b>98</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>101</b>
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>102</b>
<b>9 REFERENCIAS .....</b>	<b>143</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 – Características sócio demográficas e clínicas de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 2 – Avaliação laboratorial de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF .....</b>	<b>54</b>
<b>Tabela 3 – Descrição da ingestão energética e de macronutrientes de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 4 – Descrição da ingestão de micronutrientes de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 5 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e LDL-C (n=190) .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabela 6 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e ApoB (n=190) .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 7 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e PCR-us (n=182) .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 8 – Medianas dos valores de LDL-C, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 9 – Medianas dos valores de ApoB, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 10 – Medianas dos valores de PCR-us, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea .....</b>	<b>70</b>
<b>Tabela 11 – Associação multivariada entre adesão à dieta Mediterrânea e parâmetros bioquímicos .....</b>	<b>72</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Quadro 1 –</b>	<b>Escore de adesão à dieta do mediterrâneo</b>	
	.....	<b>46</b>
<b>Figura 1 –</b>	<b>Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e LDL-C</b>	
	.....	<b>57</b>
<b>Figura 2 –</b>	<b>Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e ApoB</b>	
	.....	<b>58</b>
<b>Figura 3 –</b>	<b>Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e PCR-us</b>	
	.....	<b>59</b>
<b>Figura 4 –</b>	<b>Consumo alimentar dos grupos BR e ESP segundo escore de adesão à dieta Mediterrânea</b>	
	.....	<b>66</b>
<b>Figura 5 –</b>	<b>Adesão à dieta Mediterrânea, segundo país</b>	
	.....	<b>67</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

BR	Brasil
d	dia
Dr.	doutor
ed.	edição
ESP	Espanha
et al.	e outros
p.	página
prof.	professor
sem.	semana
vit.	vitamina

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\beta$	coeficiente beta
g	gramas
Kcal	quilocaloria
kg	quilograma
kg/m <sup>2</sup>	quilograma por metro quadrado
L	litros
mg	miligramas
mmol	milimol
$\mu$ g	microgramas
$\mu$ mol	micromol
%	percentual
<	menor
>	maior
$\leq$	menor ou igual
$\geq$	maior ou igual
=	igual a

## LISTA DE SIGLAS

ACAT	acil colesterol aciltransferase
AG	ácidos graxos
AGI	ácidos graxos insaturados
AGM	ácidos graxos monoinsaturados
AGP	ácidos graxos poli-insaturadas
AGS	ácidos graxos saturados
AGT	ácidos graxos <i>trans</i>
Apo A-I	apolipoproteína A-I
ApoB	apolipoproteína-B
<i>ApoB</i>	gene codificador da apolipoproteína B
CAT	capacidade antioxidante total
CETP	proteína de transferência de colesterol esterificado
CC	circunferência da cintura
CT	colesterol total
DAC	doença arterial coronária
DCAP	doença cardiovascular aterosclerótica prematura
DCV	doença cardiovascular
DP	desvio padrão
FHF	<i>Fundación Hipercolesterolemia Familiar</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol ou colesterol da lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia Familiar
Hipercol Brasil	Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar
HR	hazard ratio
IAM	infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IIQ	intervalo interquartil



IMC	índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
LDL	low density lipoprotein ou lipoproteína de baixa densidade
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol ou colesterol da lipoproteína de baixa densidade
<i>LDLR</i>	gene codificador do receptor da LDL
MLPA	Sonda Multiplex dependente de ligação amplificação
NGS	sequenciamento de próxima geração
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR-us	proteína C reativa ultrasensível
<i>PCSK9</i>	gene codificador da proproteína convertase subtilisina/kexina 9
QFA	questionário de frequência alimentar
SAFEHEART	Estudio de Seguimento de uma Cohorte de Hipercolesterolemia Familiar em Espanha
SCD	stearoil-CoA dessaturase
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
VCT	valor calórico total
VET	valor energético total
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

Gouveia LAG. *Associação entre padrão dietético e parâmetros bioquímicos de indivíduos brasileiros e espanhóis com hipercolesterolemia familiar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** A hipercolesterolemia familiar (HF) é caracterizada por alto risco de aterosclerose. O impacto de padrões dietéticos nos biomarcadores da aterosclerose tem sido pouco estudado na HF. **Objetivo:** Verificar a associação de diferentes padrões alimentares e do conteúdo de macro e micronutrientes destas dietas sobre biomarcadores de dislipidemia e inflamação de baixo grau em adultos do Brasil (BR) e Espanha (ESP), com HF comprovada molecularmente. **Métodos:** Neste estudo transversal multicêntrico, indivíduos com HF foram submetidos a avaliações dietéticas, antropométricas, genéticas e bioquímicas. A adesão a dieta mediterrânea foi avaliada por um escore previamente proposto. Equações generalizadas de estimativa ajustadas para possíveis fatores de confusão, como terapia farmacológica de redução de lipídios, foram utilizadas para avaliar a associação de componentes da dieta com o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína-B (ApoB) e proteína C reativa de alta ultrasensível (PCR-us). **Resultados:** Foram incluídos 92 indivíduos com HF do BR (idade média de 45 anos, 58,7% do sexo feminino) e 98 indivíduos da ESP (idade média de 46,8 anos, 60,2% do sexo feminino). As variantes genéticas causadoras da HF não diferiram entre os países. Havia mais indivíduos recebendo tratamento hipolipemiante de alta intensidade na ESP (59,2% vs. 38,0%,  $p=0,004$ ) e maior prevalência de doença arterial coronária prévia no BR ( $p=0,001$ ). As medianas das concentrações de LDL-C, ApoB e PCR-us foram maiores no BR do que na ESP: 179,0 (135-250) e 161 (133-193) mg/dL; 141 (109-181) e 103 (88-134) mg/dL; e 1,6 (0,8-4,0) e 0,8 (0,4-1,5) mg/L, respectivamente (todos  $p < 0,001$ ). No BR houve menor consumo de gordura, mas maior consumo de colesterol dietético e carboidratos do que na ESP ( $p < 0,001$ ). Associações inversas foram encontradas entre o consumo de fibras, gorduras mono e poli-insaturadas e suas proporções em relação as gorduras saturadas com LDL-C e ApoB (todos  $p < 0,001$ ). O colesterol dietético foi associado positivamente aos biomarcadores lipídicos ( $p < 0,001$ ). Houve associação positiva da ingestão de carboidratos e ácidos graxos trans com a PCR-us ( $p < 0,001$ ), enquanto as outras gorduras apresentaram relações inversas ( $p < 0,001$ ). A ingestão dos micronutrientes difere significativamente entre os dois países. Em todos os modelos de regressão múltipla testados, foram observadas as seguintes associações inversas: vitamina E, ferro, magnésio e selênio com LDL-C, vitamina A, vitamina E, niacina e ferro com ApoB e vitamina E, cobalamina e selênio com PCR-us. Em relação a aderência a dieta mediterrânea, a maioria do grupo BR apresentava baixa adesão ( $n=77$ , 83,7%), enquanto a maioria do grupo ESP estavam divididos nas pontuações de adesão moderada ( $n=35$ , 35,7%) e forte ( $n=37$ , 37,8%) ( $p < 0,001$ ). A associação multivariada entre a pontuação obtida no escore de adesão a dieta mediterrânea e os parâmetros bioquímicos, demonstrou que o aumento da pontuação está associado a redução do LDL-C, da ApoB e da PCR-us ajustado para variáveis clínicas, sócio demográficas, ingestão calórica e de ácidos graxos. **Conclusões:** Foi verificada associação entre macro e micronutrientes com dislipidemia e

inflamação de baixo grau. A forte adesão a uma dieta no estilo mediterrâneo exerceu efeitos favoráveis sobre os biomarcadores avaliados.

**Descritores:** Hiperlipoproteinemia tipo II; Dieta; Doenças cardiovasculares; Lipoproteínas LDL; Inflamação; Dieta mediterrânea.

Gouveia LAG. *Association between dietary pattern and biochemical parameters of Brazilian and Spanish individuals with familial hypercholesterolemia* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

**Background:** Familial Hypercholesterolemia (FH) is characterized by high risk of atherosclerosis. The impact of different dietary patterns on atherosclerosis biomarkers has been poorly studied in FH. **Objective:** Verify the association of different dietary patterns, and the macro and micronutrient content of these diets on biomarkers of dyslipidemia and low-grade inflammation in adults with molecularly proven FH from Brazil (BR) and Spain (SP). **Methods:** In this multicenter cross-sectional study FH subjects underwent dietetic, anthropometric, genetic and biochemical evaluations. Adherence to the Mediterranean diet was assessed by a previously proposed score. Generalized estimating equations adjusted for possible confounding variables such as pharmacological lipid lowering therapy were used to evaluate the association of nutrients with low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein-B (ApoB) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). **Results:** We included 92 (mean age 45 years, 58.7% females) and 98 FH individuals (mean age 46.8 years, 60.2% females) respectively from BR and SP. FH genetic causing variants did not differ between countries. There were more individuals receiving high intensity lipid-lowering treatment in SP (59.2% vs. 38.0%,  $p=0.004$ ) and a greater prevalence of previous coronary heart disease in BR ( $p=0.001$ ). LDL-C, ApoB and hs-CRP concentrations were higher in BR than in SP: 179.0 (135-250) and 161 (133-193) mg/dL; 141(109-181) and 103(88-134) mg/dL; and 1.6 (0.8-4.0) and 0.8 (0.4-1.5) mg/L respectively (all  $p<0.001$ ). In BR there was a lower fat but higher dietary cholesterol and carbohydrate consumption than in SP ( $p<0.001$ ). Inverse associations were encountered between consumption of fibers, mono and polyunsaturated fats and their ratios to saturated fats with LDL-C and ApoB (all  $p < 0.001$ ). Dietary cholesterol was positively associated with lipid biomarkers ( $p<0.001$ ). There was a positive association of carbohydrate and trans-fatty acid intakes with hs-CRP ( $p<0.001$ ) while the other fats showed inverse relations ( $p<0.001$ ). Micronutrient intake differed significantly between the two countries. In all multiple regression models tested, the following inverse associations were observed: vitamin E, iron, magnesium and selenium with LDL-C; vitamin A, vitamin E, niacin and iron with ApoB and vitamin E, cobalamin and selenium with hs-CRP. Most of the BR group were concentrated with low adherence ( $n=77$ , 83.7%), while most of the SP group were divided into moderate adherence ( $n=35$ , 35.7%) and strong adherence to the mediterranean diet ( $n=37$ , 37.8%) ( $p < 0.001$ ). The multivariate association between the mediterranean diet adherence score and the biochemical parameters showed that the increase in the score is associated with a reduction in LDL-C, ApoB, and hs-CRP adjusted for clinical, socio demographic, caloric intake and of fatty acids. **Conclusions:** An association between macro and micronutrients with dyslipidemia and low-grade inflammation was found. Strong adherence to a mediterranean-style diet had favorable effects on evaluated biomarkers.

**Descriptors:** Hyperliproteinemia type II; Diet; Cardiovascular diseases; Lipoproteins, LDL; inflammation; Diet, mediterranean.

## 1 INTRODUÇÃO

Indivíduos afetados pela hipercolesterolemia familiar (HF) são expostos muito cedo a concentrações elevadas do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)<sup>1,2</sup> e, conseqüentemente, correm risco aumentado de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica prematura (DCAP). Portanto, as diretrizes para prática clínica recomendam o tratamento dietético, além dos medicamentos para baixar as concentrações de LDL-C, com o objetivo de prevenir a DCAP em indivíduos com HF<sup>1,3</sup>.

A adequação dos hábitos alimentares não apenas reduz as altas concentrações de LDL-C<sup>4</sup>, um fator causal da aterosclerose<sup>5</sup>, mas também influencia fatores de risco adicionais, como hipertensão, obesidade e diabetes tipo 2. Além disso, a dieta modula mecanismos pró-aterogênicos, como estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial<sup>6-8</sup> e, portanto, pode exercer efeitos no desenvolvimento de DCAP em indivíduos com HF.

Em resumo, as diretrizes recomendam que o tratamento nutricional para indivíduos com HF inclua baixa ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) e ácidos graxos *trans* (AGT) e adequação ao consumo de ácidos graxos poli-insaturados (AGP) e ácidos graxos monoinsaturados (AGM)<sup>9</sup>. No entanto, evidências sobre o impacto das recomendações de macro, micronutrientes e de padrões alimentares sobre parâmetros como lipídios plasmáticos, biomarcadores de inflamação e nos desfechos clínicos de DCAP têm sido pouco estudadas em indivíduos com HF<sup>10-12</sup>. De fato, a mais recente revisão do Cochrane Database<sup>13</sup> sobre terapia nutricional para a HF enfatiza a

necessidade de mais pesquisas nessa área, pois não há consenso até o momento sobre intervenções dietéticas e o uso de suplementos nutricionais para o manejo da HF.

A dieta mediterrânea, como seguida na Espanha, entre outros países, tem sido fortemente associada à redução do risco de DCAP<sup>14</sup>. Essa dieta é caracterizada por um consumo elevado de gorduras, especialmente AGM, em contraste com a dieta clássica para baixar o colesterol, na qual a principal recomendação é a restrição ao consumo de AGS<sup>15</sup>, como se segue no Brasil e em outros países das Américas.

Apesar da fisiopatologia comum da doença, ou seja, LDL-C elevado desde o nascimento, os indivíduos com HF são tratados de maneira diferente em todo o mundo<sup>16</sup> e há poucas informações sobre a associação de diferentes hábitos alimentares e de estilo de vida com os biomarcadores de aterosclerose em sujeitos com HF residentes em diferentes países<sup>10</sup>.

Dessa forma este estudo é baseado na hipótese que diferenças nos padrões de consumo de nutrientes e alimentos podem influenciar os biomarcadores de DCAP, mesmo considerando o impacto de uma doença genética autossômica dominante de alta penetrância como a HF e seu tratamento farmacológico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar a associação de diferentes padrões alimentares, e do conteúdo de macro e micronutrientes das dietas seguidas no Brasil (BR) e Espanha (ESP) sobre biomarcadores de dislipidemia e inflamação de baixo grau em adultos com HF comprovada por diagnóstico genético.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever a população estudada quanto ao seu estado nutricional, características sócio demográficas, clínicas e bioquímicas.
- Comparar aspectos clínicos, antropométricos, nutricionais e bioquímicos de indivíduos brasileiros e espanhóis.
- Avaliar a associação da ingestão de macro e micronutrientes sobre a dislipidemia e inflamação de baixo grau de indivíduos brasileiros e espanhóis.
- Analisar a associação da adesão ao padrão dietético mediterrâneo sobre a dislipidemia e inflamação de baixo grau.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Hipercolesterolemia Familiar

Classicamente a HF foi descrita como uma doença de herança autossômica dominante caracterizada por elevação do colesterol total (CT) e do LDL-C, causada por variantes no gene que codifica o receptor da LDL (*LDLR*) ou nos genes codificadores da apolipoproteína B (*ApoB*) e da proproteína convertase subtilisina/kexina 9 (*PCSK9*)<sup>17</sup>.

Trata-se da primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada clinicamente e molecularmente. No final da década de 70 foi descoberto o receptor da LDL<sup>18</sup> responsável pela patogênese da HF e, em 1985, foi elucidado o mecanismo do metabolismo lipídico<sup>19</sup>. As primeiras descrições da herdabilidade da HF foram feitas por Khachadurian (1964)<sup>20</sup> em famílias de HF libanesas. O grupo demonstrou que indivíduos de famílias afetadas poderiam apresentar 3 tipos de perfil lipídico: colesterol aumentado 4 vezes acima do nível normal; colesterol aumentado em até 2 vezes acima do normal e colesterol normal.

O defeito primário na HF é, na maioria dos casos, uma variante no gene que codifica o receptor para LDL plasmática. Localizado na superfície das células hepáticas e de outros órgãos, o receptor se liga a LDL e facilita sua captura, realizada por endocitose e mediada pelo próprio LDLR. A LDL é degradada nos lisossomas e o colesterol é liberado na célula para uso metabólico ou excreção biliar. Quando os LDLR são defeituosos, a remoção da



LDL do plasma diminui e a concentração plasmática de LDL-C aumenta em proporção inversa ao número de receptores funcionais presentes<sup>21</sup>.

Em indivíduos heterozigotos, um alelo defeituoso para o LDLR é herdado de um dos pais e um alelo normal do outro. Como 2 genes funcionais são necessários para manter a concentração plasmática normal de LDL-C, a ausência de 1 gene funcional causa aumento no valor de LDL-C para aproximadamente 2 vezes o normal já na infância. Os pacientes homozigotos herdam 2 alelos defeituosos, conseqüentemente os LDLR têm funcionalidade menor ou ausente. A variante é classificada como defeituosa quando os LDLR apresentam de 2 a 25% de funcionalidade e em variante negativa quando a funcionalidade é < 2%, levando a concentrações muito altas de LDL-C (650 a 1000 mg/dL)<sup>22,23</sup>.

A frequência de heterozigotos é estimada em 1:200 a 1:500 e de homozigotos em 1:300.000 a 1:1.000.000 na maioria das populações, estabelecendo a HF como um dos erros inatos mais comuns do metabolismo<sup>1,23</sup>.

No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil), Harada et al. (2018)<sup>24</sup>, identificaram na amostra de 14.460 indivíduos de 35 a 75 anos, segundo o critério clínico do Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)  $\geq 6$  pontos, 1 caso de HF a cada 263 indivíduos, com variação entre etnias. Ao extrapolar esse dado para a população brasileira de 2015, considerando sexo, etnia e idade, a magnitude foi a mesma. Considerando a população brasileira em 2019 (210 milhões de pessoas), resultaria em prevalência de HF em aproximadamente 800.000 pessoas.

Devido aos altos valores de LDL-C e por a maioria dos indivíduos afetados não serem identificados e conseqüentemente não receberem o tratamento adequado<sup>1,25</sup>, a HF associa-se ao desenvolvimento de DCAP, manifestada como angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) e ou morte súbita<sup>3</sup>.

A HF é considerada um dos principais fatores modificáveis de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e da doença cardiovascular (DCV)<sup>26</sup>. A instituição precoce de terapia hipolipemiante e sua manutenção ao longo da vida são aspectos importantes na prevenção da DCAP e do risco de morte nessa população, aumentando a expectativa de vida nesses pacientes em até 30 anos<sup>1,17,27,28</sup>.

Em contraste com a maioria das doenças genéticas, há uma terapia eficiente para HF, por meio do controle do LDL-C, pela implementação de mudanças de estilo de vida e do uso de medicamentos hipolipemiantes<sup>1,3</sup>. Usados na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, estes tratamentos podem reduzir a incidência de doença isquêmica do coração de 25% a 60% e o risco de morte em 30%, além de outros efeitos em eventos mórbidos, como angina, acidentes vasculares cerebrais, necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica e periférica<sup>25,29,30</sup>.

No entanto a introdução do tratamento e o atingimento das metas lipídicas propostas em diretrizes ainda deixa desejar, no mundo aproximadamente <1% dos indivíduos com HF são diagnosticados e menos da metade (48%) estão em tratamento adequado com uso de estatinas<sup>1</sup>.

### 3.2 Programas de rastreamento genético

A estratégia mais custo-efetiva para diagnóstico de HF é o rastreamento de variantes genéticas em parentes de primeiro grau de indivíduos identificados com a doença<sup>31</sup>. Em rodadas de rastreamento, os parentes de primeiro grau identificados com HF passam a ser os casos índices e seus parentes começam a ser rastreados. Isto é referido como rastreamento genético em cascata<sup>32</sup>.

O diagnóstico molecular de HF pode, além de identificar parentes afetados, fornecer a oportunidade de rastrear as crianças de cada família acompanhada pelo programa. As crianças são os maiores beneficiados do programa de rastreamento, já que têm, com o diagnóstico, a possibilidade de iniciar o tratamento antes que os níveis elevados de LDL-C tenham causado aterosclerose extensa.

#### 3.2.1 Programa Genético de Rastreamento de Hipercolesterolemia Familiar - Hipercol Brasil

Nesse contexto, foi criado em 2010 um programa de rastreamento sistemático em cascata de pessoas com HF da Zona Oeste da cidade São Paulo, o Programa Genético de Rastreamento Ativo de Hipercolesterolemia Familiar - Hipercol Brasil, realizado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Inicialmente o programa recebia os pacientes com diagnóstico clínico de HF matriculados no ambulatório da Unidade Clínica de Lípidos do InCor-HCFMUSP<sup>33,34</sup>.

No ano de 2012 houve a expansão do projeto, que, em parceria com o Projeto Zona Oeste da FMUSP, começou a rastrear a população atendida pela rede do Sistema Único de Saúde (SUS) da zona oeste que compreende: 01 Hospital Universitário, 01 Hospital Municipal, 01 Ambulatório de Especialidades, 01 Pronto Socorro Municipal, 01 Centro de Atenção Psicossocial, 14 Unidade Básicas de Saúde, 01 Centro de Saúde Escola e 05 Unidades de Assistência Ambulatorial.

Assim que a pessoa é inscrita no programa, é feita a análise genética dos 6 genes envolvidos com a HF: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP*, *APOE*, *STAP1* além dos associados com fenocópias como os *ABCG5/ABCG8* e *LAL*. O diagnóstico é confirmado por meio de um estudo genético com sequenciamento automático da região promotora dos genes incluindo os limites intrônicos pelo sequenciamento de próxima geração (NGS) e MLPA (Sonda Multiplex dependente de ligação amplificação) como descrito anteriormente<sup>34</sup>. Os defeitos moleculares do *LDLR* são classificados de acordo com o banco de dados da JOJO genetics (Jojo)<sup>35</sup>.

A pessoa é contatada para recebimento do laudo com seu diagnóstico e de orientações específicas, e caso seja encontrada alguma alteração responsável pela HF todos os seus parentes de primeiro grau são convocados, recebem esclarecimento sobre o programa e são convidados a realizar o teste genético. Caso a pessoa contatada não more em São Paulo ou esteja impossibilitada de se deslocar até o InCor é enviado um kit de coleta, contendo folheto explicativo do programa, material para coleta em papel FTA, termo de consentimento livre e esclarecido e questionário de identificação. Todas as pessoas com laudo positivo são convidadas a matricularem-se no ambulatório

de Lípidos do InCor do Hospital das clínicas – FMUSP, para recebimento do tratamento adequado<sup>34</sup>.

Até dezembro de 2019 o Hipercol Brasil acompanhava 608 famílias, correspondendo a 5.212 indivíduos, sendo 1.926 casos-índices (541 com laudo indicativo de HF, 76 com laudos inconclusivos, 1.274 com laudos normais e 35 em sequenciamento) e 3.286 familiares (1.598 com laudo indicativo de HF, 1.580 com laudos normais, 62 com laudos inconclusivos e 46 em sequenciamento).

### 3.2.2 *Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar* da FHF e estudo SAFEHEART – Estudio de Seguimiento de uma Cohorte de Hipercolesterolemia Familiar em Espanha

Foi publicado em 05 de dezembro de 1997 no Diário Oficial da Ordem 26132, de 28 de outubro de 1997, o registro da *Fundación Hipercolesterolemia Familiar* (FHF). A apresentação oficial dessa fundação ocorreu em abril de 1998, no Ministério da Saúde da Espanha<sup>36</sup>.

A FHF é uma organização sem fins lucrativos, integrada por indivíduos da Espanha afetados por HF e profissionais de saúde. Os objetivos do *Programa de Detección Precoz de la Hipercolesterolemia Familiar* da FHF de Madrid são detectar e ajudar membros de famílias com HF, em termos de saúde e visão social; evitar a morte prematura de origem cardiovascular; informar e promover a saúde cardiovascular, hábitos alimentares e estilos de vida saudáveis e desenvolver a pesquisa genética, clínica e terapêutica para melhorar e controlar esta doença hereditária<sup>36,37</sup>.

Em 1999, começou a ser realizado em um laboratório central, o diagnóstico genético de HF com a colaboração de mais de 70 centros ou clínicas de lípidos do Sistema Nacional de Saúde da Espanha, a fim de produzir o mapa genético de variantes naquele país. Assim, foi criado o primeiro registro de HF na Espanha, que já realizou identificação de mais de 400 variantes diferentes que causam a HF<sup>36</sup>.

O diagnóstico molecular foi realizado conforme descrito anteriormente<sup>38</sup>. Todas as variantes são verificadas usando o Mutalyzer v 2.0 e convertidas na nomenclatura recomendada pela *Human Genome Variation Society* (HGVS). É realizada a análise genética de: *LDLR*, *APOB* e *PCSK9*.

A metodologia de rastreamento em cascata realizada no Hipercol Brasil é oriunda da metodologia empregada pela FHF.

O acompanhamento de longo prazo, multicêntrico com a população com HF diagnosticada geneticamente pelo programa de rastreamento da FHF começou em 2004 dando origem ao *Estudio de Seguimiento de una coorte de Hipercolesterolemia Familiar en España* (SAFEHEART).

Desde 2004 até dezembro de 2018, o SAFEHEART incluiu 5.063 casos, correspondentes a 918 famílias, 3756 com genética positiva para HF e 1307 com genética negativa.

Além dos objetivos acima supracitados a FHF tem o intuito de participar e cooperar com instituições para desenvolver atividades complementares, tanto em nível estadual e internacional<sup>36</sup>. Dessa forma, os resultados gerados pela FHF podem ser comparados e/ou utilizados em conjunto com dados de outros programas de rastreamento genético para HF, como o Hipercol Brasil, colaborando com as evidências científicas necessárias nessa área.

### 3.3 Tratamento dietético na Hipercolesterolemia Familiar

O Consenso da Sociedade Europeia de Aterosclerose<sup>1</sup> e a Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar<sup>17</sup> enfatizam a necessidade do tratamento dietético aditivo ao tratamento farmacológico para os indivíduos com HF<sup>39,40</sup>.

A adequação dos hábitos alimentares que pode ajudar a reduzir os valores de LDL-C nas pessoas com HF<sup>4</sup>, também é importante para tratar e prevenir fatores de risco cardiovascular adicionais associados como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, estresse oxidativo, processo inflamatório e disfunção endotelial, envolvidos no mecanismo fisiopatológico complexo e sabidamente multifatorial da aterosclerose<sup>6-8</sup>.

O tratamento nutricional apresenta grande importância, visto que ajuda no controle de fatores clássicos e adicionais, com especial atenção na população em alto risco para desenvolvimento de DCV, como os indivíduos com HF<sup>1,41</sup>. Porém, segundo a revisão da Cochrane Database<sup>13</sup> sobre terapia nutricional em paciente com HF, mais estudos são necessários para que haja consenso sobre a intervenção dietética adequada para indivíduos com HF<sup>39,40</sup>.

As diretrizes recomendam que o tratamento nutricional para HF deve contemplar a baixa ingestão de AGS e AGT, adequação do consumo de ácidos graxos insaturados (AGI), por meio de uma dieta rica em frutas, vegetais, cereais integrais, carnes magras e laticínios desnatados. Além disso, a intervenção dietoterápica deve ocorrer juntamente com a adesão ao estilo de vida saudável, realização de atividade física e não tabagismo<sup>9,17,21,42</sup>.

Essas recomendações envolvem os principais aspectos dietéticos, como a quantidade e tipo de gordura e colesterol dietético, aplicados no tratamento das dislipidemias em geral, sem origem genética<sup>43</sup>. A qualidade dos (AG) desempenha papel importante na fisiopatologia da aterosclerose por meio da modulação do perfil lipídico, da reatividade vascular pós-prandial, coagulação e inflamação<sup>44</sup>.

Existem dados bem estabelecidos na literatura científica que suportam tais recomendações para indivíduos com dislipidemias. A ingestão de AGS e AGT é correlacionada positivamente com aumento das frações de CT e LDL-C<sup>45-50</sup>.

Os AGS que causam aumento das lipoproteínas plasmáticas são os de cadeia longa. O AG mirístico, encontrado nos produtos lácteos, o AG esteárico, encontrado na gordura do cacau, e especialmente o AG palmítico, cuja principal fonte é o óleo de palma, utilizado em pela indústria alimentícia para produção de alimentos ultra processados<sup>51</sup>.

Os mecanismos envolvidos no aumento do LDL-C causado pelo consumo de AGS são: redução do mRNA do LDLR ou da sua atividade<sup>52</sup>; aumento da atividade da ACAT (acil colesterol aciltransferase) hepática, causando aumento do conteúdo de ésteres de colesterol em lipoproteínas ricas em ApoB<sup>53</sup> e estímulo da secreção hepática de lipoproteínas contendo ApoB-100 com conseqüente aumento nos níveis de triglicerídeos<sup>54</sup>.

A configuração *trans* do ácido oleico é originada principalmente no processo de hidrogenação industrial dos AGP. Os AGT podem ser sintetizados a partir de fermentação de bactérias em ruminantes, sendo encontrados em quantidades insignificantes na carne e no leite<sup>51,55</sup>. Os AGT elevam o LDL-C de



maneira similar aos AGS, apresentando efeito adverso adicional de redução do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) provavelmente por induzir aumento do catabolismo da Apolipoproteína A-I (Apo A-I) e maior atividade da CETP (proteína de transferência de colesterol esterificado)<sup>56</sup>.

Em metanálise de estudos observacionais foi demonstrado que os AGP em substituição aos AGS associaram-se a um risco de morte por doença arterial coronária (DAC) 19% menor<sup>57</sup>.

O AGP mais abundante, pertencente à série ômega-6, é o AG linoléico, seguido do AG araquidônico, presentes principalmente nos óleos de milho e girassol. As principais fontes do AG linolênico, série ômega-3, são a linhaça, soja e canola. Os AG linoléico e linolênico são essenciais aos seres humanos, pois as células dos mamíferos não têm a capacidade de inserir uma dupla ligação (dessaturar) antes do carbono 9 da cadeia dos AG<sup>51</sup>.

As ações dos AGP na modulação de vias que poderiam influenciar a colesterolemia envolvem: diminuição da produção hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), aumento da fluidez das membranas do hepatócito com melhora da atividade do LDLR<sup>58</sup>, e mudança na estrutura espacial das LDL, pois devido as moléculas poli-insaturadas dos fosfolípidos apresentarem configuração cis e ocuparem mais espaço na lipoproteína, ocorre restrição no volume disponível dessa partícula para transportar colesterol<sup>59</sup> e estímulo a degradação de ApoB via proteólise pré-secretora, que diminui a sua secreção para composição da VLDL<sup>60</sup>.

O ácido oleico em comparação com a gordura saturada, reduz a concentração plasmática de LDL-C e não provoca oxidação das LDL<sup>61,62</sup>, possivelmente por ser um melhor substrato para a ACAT no fígado. Portanto, o

excesso de colesterol na forma livre é rapidamente esterificado, não induzindo a supressão do LDLR<sup>63</sup>. Além disso, o ácido oleico induz menor síntese endógena de colesterol, quando comparado a AGP<sup>64</sup>.

Fibras totais, insolúveis e especialmente as fibras solúveis, demonstram capacidade de reduzir frações de colesterol<sup>65,66</sup>. As fibras solúveis formam um gel que se liga aos ácidos biliares no lúmen intestinal, aumentando sua excreção nas fezes e diminuindo sua reabsorção durante o ciclo entero-hepático. Essa redução induz a síntese de novos ácidos biliares, diminuindo o colesterol disponível para incorporação em lipoproteínas. Ainda, a fermentação das fibras solúveis pelas bactérias presentes no intestino grosso, produz ácidos graxos de cadeia curta, que auxiliam na redução dos níveis de colesterol<sup>67,68</sup>.

A extrapolação dessas recomendações para indivíduos dislipidêmicos com diagnóstico genético de HF fica limitada uma vez que esses dados são oriundos de amostras de indivíduos sem diagnóstico dessa doença. Dentre as recomendações dietéticas existentes para HF uma das poucas testadas com amostra de indivíduos com essa doença genética é a possibilidade de redução do CT e do LDL-C com consumo de fitosteróis<sup>69-71</sup>, sendo a maior parte das evidências oriundas de amostras com crianças<sup>72-74</sup>.

Outra evidência testada em grupo com HF é o benefício da perda de peso. Em amostra de adultos com HF que apresentavam excesso de peso, a perda de peso em 6 meses, por seguirem dieta hipocalórica causou mudanças positivas no colesterol não HDL e nos triglicerídeos<sup>11</sup>.

Os dados sobre dietoterapia são escassos em estudos com indivíduos com HF, trazendo a necessidade de aprofundar os estudos nessa área.

### 3.3.1 Influência do padrão dietético na hipercolesterolemia

A quantidade de energia e dos nutrientes presentes na dieta pode exercer influência sobre o estado de saúde e a incidência de doenças, porém indivíduos não ingerem nutrientes isoladamente e sim de forma combinada nos alimentos contidos em seus padrões dietéticos<sup>75</sup>. A combinação de macro e micronutrientes, substâncias antioxidantes e bioativas presentes nos alimentos podem agir em sinergismo no organismo tendo efeito diferente dos nutrientes isolados.

Devido a essas diversas interações entre alimentos e nutrientes, a compreensão da influência da dieta sobre as diversas condições de saúde é complexa, e dessa forma o estudo de padrões alimentares parecer ser promissor para elucidar essas relações<sup>76</sup>. Alguns estudos têm verificado associação entre padrões dietéticos e doenças crônicas, como obesidade<sup>75</sup>, função endotelial e inflamação<sup>77</sup>, e alguns tipos de cânceres, dentre eles oral<sup>78</sup>, gástrico<sup>79</sup> e cerebral<sup>80</sup>.

O estudo *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC-NL) identificou menor risco de DAC (HR 0,75; IC 95% 0,66-0,86) e acidente vascular cerebral (HR 0,60; IC 95% 0,48-0,77) nos maiores quartis do componente de dieta prudente comparado ao componente de dieta ocidental, após ajuste para idade e sexo. O cluster “prudente” continha maiores contribuições de peixe e marisco, vegetais crus, vinho e cereais com maior quantidade de fibras e baixo consumo de batata, enquanto o componente rotulado de “ocidental” continha batatas fritas, fast food, produtos de baixo teor

de fibras, poucas frutas e vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura<sup>81</sup>.

Cada país ou mesmo regiões diferentes de um país apresentam, em geral, um padrão dietético comum influenciado pela cultura local. O Brasil apresenta muitos aspectos que se diferenciam em relação aos hábitos alimentares de suas diferentes regiões, porém, tradicionalmente faz parte do consumo alimentar brasileiro a combinação de arroz com feijão<sup>82,83</sup>.

Segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008/2009 realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2008, as maiores médias de consumo diário per capita ocorreram para feijão (182,9 g), arroz (160,3 g), carne bovina (63,2 g), sucos (145,0 g), refrigerantes (94,7 g) e café (215,1 g) (IBGE, 2011). Apesar da diversidade de frutas, legumes e verduras, devido a sua facilidade de produção no país, esses alimentos não estão entre os mais consumidos<sup>84</sup>.

Castro et al. (2016)<sup>85</sup> em estudo com 417 brasileiros adultos, identificaram que o padrão alimentar “tradicional” (altas cargas positivas sobre arroz e feijão e cargas positivas de baixa a moderada em carnes vermelhas, ovos, leite integral, manteiga e margarina e açúcar, cargas negativas para outras leguminosas, leite com baixo teor de gordura e desnatado, queijo, pães inteiros, doces, macarrão, carnes processadas, maionese, sanduíches e bebidas alcoólicas) apresentou pequenos efeitos indiretos negativos sobre a relação CT/HDL-C mediado pela obesidade.

Com diferenças marcantes em relação ao consumo alimentar atual brasileiro, a dieta mediterrânea, padrão alimentar de populações habitantes de regiões europeias próximas ao mar mediterrâneo, incluindo a Espanha, é

caracterizada por alto consumo de frutas, verduras, legumes, cereais, leguminosas, oleaginosas, peixes e azeite de oliva; consumo moderado de vinho e lácteos; e baixo consumo de carnes vermelhas, gorduras de origem animal, produtos industrializados e doces, ricos em gordura e açúcar<sup>86</sup>.

A dieta mediterrânea parece ter efeito no aumento do HDL-C, diminuição dos triglicerídeos, LDL-C, glicemia, síndrome metabólica e pressão arterial<sup>87-89</sup>. As evidências sobre os benefícios da dieta mediterrânea têm sido responsáveis pelas constantes recomendações desse padrão dietético para prevenção de DCV e outras doenças crônicas<sup>90</sup>.

Estruch et al. (2018)<sup>14</sup> realizaram um estudo multicêntrico na Espanha, com 7447 participantes, de 55 a 80 anos, que apresentavam alto risco cardiovascular, mas sem doença cardiovascular prévia. Os indivíduos foram alocados aleatoriamente nos três grupos: dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva extra virgem, dieta mediterrânea suplementada com oleaginosas mistas ou dieta controle com teor reduzido de gordura. Após acompanhamento médio de 4,8 anos, as análises do estudo permitiram verificar associação negativa dos dois grupos seguindo dieta mediterrânea com os desfechos estudados (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares). O hazard ratio foi 0,69 (IC 95%, 0,53-0,91) para o grupo da dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva extra virgem e 0,72 (IC 95%, 0,54-0,95) para dieta mediterrânea suplementada com oleaginosas mistas.

Um estudo com indivíduos (n=1.194) naturais de Porto Rico vivendo em Boston, EUA, testou como a adesão a diferentes escores dietéticos: *American Heart Association Diet Score*, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*,

*Healthy Eating Index, Mediterranean diet score e Alternative Healthy Eating Index*, influenciava o perfil cardiometabólico e observaram melhores resultados para adesão a dieta Mediterrânea, porém, sem impacto positivo na fração LDL-C<sup>91</sup>.

Sofi et al. (2018)<sup>92</sup>, realizaram intervenção com 107 indivíduos seguindo dois padrões alimentares, dieta vegetariana e dieta mediterrânea, ambos restritos em calorias, com intuito de avaliar efeito na redução de peso corporal e em fatores de risco cardiovascular. Apesar de as duas dietas apresentarem efeito positivo na redução do peso corporal, a dieta vegetariana foi mais efetiva em reduzir valores de LDL-C e a dieta mediterrânea em reduzir valores de triglicérides.

Devido aos processos ocidentalização das dietas que ocorre atualmente, com aumento do consumo de alimentos ultra processados e processados, que apresentam desbalanço energético e calórico, contribuindo para o processo de transição nutricional que acomete todas as populações do mundo, mesmo com todo o impacto positivo da dieta mediterrânea, esse padrão dietético pode ser cada vez menos adotado pelas populações que tradicionalmente a seguiriam<sup>93,94</sup>.

Esse processo também acontece no Brasil, sendo observada com o passar dos anos, a diminuição do consumo da combinação de arroz e feijão, frutas, legumes e verduras; e aumento do consumo de alimentos processados e ultra processados, ricos em sódio, proteína animal e gordura<sup>95,96</sup>.

Estudos que investiguem relação da adoção de padrões dietéticos como a dieta mediterrânea reconhecidos por causarem benefício cardiovascular bem estabelecido<sup>90,97,98</sup> não foram testadas em HF.

Em pequena amostra de indivíduos com HF vivendo da China e no Canadá, Pimstone et al. (1998)<sup>10</sup> observaram diferenças no fenótipo de indivíduos com as mesmas variantes genéticas, possivelmente devido ao estilo de vida, incluindo as diferenças na alimentação desses países, embora não tenham aprofundado esses fatores no estudo, esse achado instiga futuras investigações nesse sentido.

Um estudo realizado por 3 meses com 26 homens adultos com diagnóstico de HF, participantes do *St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study* (STARS), realizado no Reino Unido, mostrou que aqueles que seguiram dieta prudente e em tratamento com resina, tiveram redução dos níveis de LDL-C, e da progressão de DAC<sup>12</sup>. A dieta prudente incluía todos os grupos alimentares e contemplava 27% do valor calórico total proveniente de gorduras totais, entre 8 a 10% do valor calórico total proveniente de gorduras saturadas, e 100 mg de colesterol para cada 1.000 Kcal, além de alto consumo de fibras solúveis, preferência por carnes magras e incentivo ao consumo de vegetais e alimentos saudáveis. Esse estudo foi realizado entre 1995 e 1990, antes do estabelecimento das estatinas no tratamento das dislipidemias. Novos estudos precisam ser realizados para avaliar se padrões alimentares exercem efeito adicional em indivíduos tratados com a terapia medicamentosa atualmente considerada eficaz para redução do LDL-C<sup>99</sup>.

Considerando que a dieta consiste em um dos pilares do tratamento adjuvante para indivíduos com HF é necessário estudar o padrão de consumo de alimentos de diferentes populações com HF. Além disso, é importante ter em conta que a alimentação sofre influências regionais e culturais, e que ao mesmo tempo, está sendo influenciada por fenômenos da globalização e da

industrialização<sup>93,96</sup>. Dessa forma, é necessário avaliar grupos com HF representativos de diferentes regiões do mundo.

Reconhecendo que a dieta é uma importante fonte de nutrientes, com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, capazes de reduzir o risco cardiovascular independente de outros fatores de risco clássicos, além de aumentar o efeito dos medicamentos hipolipemiantes<sup>44</sup> é extremamente importante verificar se há associações com a dieta em amostras de pacientes com diagnóstico genético de HF, gerando subsídio para intervenções de adoção do melhor padrão alimentar para esses indivíduos.



## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho e amostra do estudo

Este é um estudo transversal multicêntrico que avalia os padrões alimentares de indivíduos brasileiros e espanhóis com comprovação molecular de HF que participam, respectivamente, do Programa Genético de Triagem para Hipercolesterolemia Familiar (Hipercol Brasil)<sup>33</sup> e do Estudo Espanhol de Hipercolesterolemia Familiar - (SAFEHEART)<sup>100</sup>. Os sujeitos do estudo foram acompanhados em um centro de cardiologia terciária no Brasil (BR) (InCor-HCFMUSP) e na atenção primária e especializada na Espanha (ESP).

Para calcular o tamanho da amostra do estudo, considerou-se uma diferença de 10% no LDL-C entre os grupos BR e ESP possível de ser obtida por mudanças dietéticas. Foram considerados valores médios de LDL-C de 170 mg/dL e desvio padrão de 60 mg/dL, geralmente observados em pessoas incluídas em programas de triagem genética para a HF. O nível de significância e o poder do estudo foram estabelecidos, respectivamente, em 5% e 80%<sup>101</sup>. Essas premissas geraram o número de 90 sujeitos a serem incluídos nos grupos BR e ESP.

Inicialmente, foram analisados 249 indivíduos submetidos à triagem em cascata no Brasil. Desses, 92 (36,9%) apresentaram defeito confirmado no *LDLR* e foram incluídos no estudo. Os sujeitos do BR foram pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) com indivíduos espanhóis.

Este estudo foi aprovado pela Comissão e Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq do Hospital das Clínicas da FMUSP (número CAAE: 46269815.1.0000.0068, parecer número 1.172.951) e foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de todos os participantes.

#### 4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Indivíduos adultos ( $\geq 20$  anos) de ambos os sexos, envolvidos nos dois programas de triagem genética em cascata que apresentavam variantes de *LDLR* causadoras de HF, que concordaram em participar e assinaram o TCLE, foram incluídos neste estudo. Foram excluídas gestantes, pacientes com HF homozigótica, indivíduos com alterações da tireoide, câncer, insuficiência cardíaca, doenças hepáticas e aqueles cujos questionários estavam incompletos.

#### 4.2 Coleta de dados

Os sujeitos do estudo com suspeita clínica de HF foram avaliados na primeira consulta dos programas de triagem genética em cascata, quando o diagnóstico molecular era desconhecido. A coleta de dados sobre características sócio demográficas, histórico médico e pessoal e tratamento foi realizada por meio de questionários padronizados para os dois países<sup>33,100</sup> (anexos A e B).

Foram coletadas as seguintes informações: idade, sexo, escolaridade (sem educação formal, ensino fundamental, médio ou superior), tabagismo

(fumante, ex-fumante, nunca fumou), diagnóstico referido de diabetes e hipertensão tipo 2, tratamento de hipercolesterolemia e história de doença arterial coronária (angina de peito, infarto do miocárdio e revascularização coronária cirúrgica ou percutânea).

O evento cardiovascular precoce foi considerado para os indivíduos que apresentaram eventos cardiovasculares em idades inferiores a 45 anos para homens e 55 anos para mulheres<sup>17</sup>.

O nível de atividade física foi mensurado utilizando o Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ e classificado em muito ativos, ativos ou insuficientemente ativos segundo os critérios apresentados a seguir<sup>102</sup>.

**INSUFICIENTEMENTE ATIVOS:** aqueles que realizam atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa).

**ATIVOS:** prática de atividade física vigorosa:  $\geq 3$  dias/sem. e  $\geq 20$  minutos por sessão; ou atividade física moderada ou caminhada:  $\geq 5$  dias/sem. e  $\geq 30$  minutos por sessão; ou qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/sem. e  $\geq 150$  minutos/sem. (caminhada + moderada + vigorosa).

**MUITO ATIVOS:** prática de atividade física vigorosa:  $\geq 5$  dias/sem. e  $\geq 30$  minutos por sessão, ou prática de atividade física vigorosa  $\geq 3$  dias/sem. e  $\geq 20$  minutos por sessão + atividade física moderada e/ou caminhada:  $\geq 5$  dias/sem. e  $\geq 30$  minutos por sessão.

O tratamento farmacológico foi avaliado e classificado como eficaz para HF se tivesse o poder de reduzir o LDL-C  $\geq 50\%$ , conforme descrito

anteriormente: sinvastatina 20, 40, ou 80 mg/d mais ezetimiba 10 mg/d; pravastatina 40 mg/d em combinação com ezetimiba 10 mg/d; fluvastatina 80 mg/d mais ezetimiba 10 mg/d; atorvastatina 40 ou 80 mg/d com ou sem ezetimiba 10 mg/d; atorvastatina 10 ou 20 mg/d mais ezetimiba 10 mg/d; rosuvastatina 20 ou 40 mg/d com ou ezetimiba 10 mg/d; rosuvastatina 10 mg/d mais ezetimiba 10 mg/d; e pitavastatina 4 mg/d em combinação com ezetimiba 10 mg/dia<sup>99</sup>.

As medidas da pressão arterial foram realizadas duas vezes na posição sentada com um esfigmomanômetro digital e após um descanso de 5 minutos para calcular o valor médio das pressões sistólicas e diastólicas.

A avaliação antropométrica incluiu medidas de peso e estatura que possibilitaram o cálculo e avaliação do IMC e medidas de circunferência da cintura (CC).

O peso corporal foi medido com o indivíduo em pé, descalço, com o mínimo de roupas e acessórios possível, utilizando balança plataforma com capacidade de 150 kg. O indivíduo foi posicionado em cima da balança e orientado a distribuir o peso igualmente nos dois pés até que a balança estabilizasse e apresentasse o valor do peso corporal.

Para a medida da estatura foi utilizado estadiômetro fixo. Para realizar a medida, o indivíduo foi posicionado descalço, com os pés unidos, em posição ereta, encostando a parte posterior da cabeça, os ombros, as nádegas, as panturrilhas e os calcanhares na parede ou batente, centralizado em direção ao estadiômetro e mantendo a cabeça em plano horizontal de *Frankfurt*<sup>103</sup>. A leitura do valor da estatura foi realizada quando formado ângulo de 90° entre o cursor e o topo da cabeça do indivíduo.

Para medida da CC o indivíduo permaneceu ereto, com os braços relaxados ao longo do corpo, com a região da medida livre de roupas. A medida foi realizada com fita métrica inextensível, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com o abdômen relaxado, ao fim da expiração<sup>104</sup>. A medida de CC foi realizada em duplicata e o valor médio foi utilizado para as análises.

#### 4.2.1 Avaliação dietética

Para avaliar a ingestão alimentar, foram aplicados questionários de frequência alimentar (QFA) validados para o Brasil<sup>105</sup> e Espanha<sup>106</sup>, respectivamente, para os grupos BR e ESP (anexos C e D). Foram utilizadas tabelas de composição alimentar de cada país para o cálculo dos valores de energia e nutrientes, com base nas quantidades coletadas pelo QFA, aplicadas ao Hipercol Brasil e SAFEHEART, respectivamente<sup>107-109</sup>.

Indivíduos que apresentaram ingestão calórica extrema, < 500 ou > 3.500 calorias para mulheres e < 800 ou > 4.200 calorias para homens, foram excluídos da análise como recomendação prévia<sup>110</sup>.

Nos resultados, são apresentados dados sobre energia, macronutrientes (carboidratos, proteínas, gordura total, AGS, AGP, AGM, AGT e colesterol dietético), micronutrientes (vitaminas A, E, C, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, cobalamina, folato, ferro, potássio, magnésio, selênio, cálcio, zinco e fósforo).

Para avaliar a adesão a dieta mediterrânea, 14 itens do consumo alimentar dos indivíduos brasileiros e espanhóis foram pontuados segundo o

escore proposto por Estruch et al., (2006)<sup>97</sup>, que atribui 1 ponto para resposta desejada em cada um dos itens avaliados, conforme demonstrado no quadro 1. O escore tem pontuação máxima de 14 pontos, quanto maior a pontuação maior a adesão à dieta mediterrânea. Para avaliar a adesão à dieta mediterrânea de forma categórica, foi considerada a seguinte pontuação descrita na literatura: adesão forte à dieta mediterrânea (escore  $\geq 9$  pontos), adesão moderada à dieta mediterrânea (escore 7-8 pontos) e fraca adesão à dieta mediterrânea (escore  $\leq 6$  pontos)<sup>111</sup>.

O Sofrito que é um dos itens avaliados no escore de adesão a dieta do mediterrâneo é uma técnica culinária típica da cultura mediterrânea que consiste em fritar levemente a cebola e alho no azeite de oliva extra virgem. Este molho é um ingrediente usado para preparar muitos pratos e preparações culinárias mediterrâneas<sup>112</sup>.

**Quadro 1 – Escore de adesão à dieta do mediterrâneo<sup>97</sup>**

<b>Alimentos e frequência de consumo</b>	<b>Quantidade / porção</b>	<b>Pontuação</b>
Azeite de oliva como gordura culinária principal	-	1 ponto
Azeite de oliva ≥ 4 col. sopa/dia	1 colher de sopa = 10 gramas	1 ponto
Verduras e legumes ≥ 2 porções/dia	1 porção = 200 gramas	1 ponto
Frutas ≥ 3 porções/dia	1 porção = 150 gramas	1 ponto
Carnes, hambúrguer ou produtos cárneos < 1 porção/dia	1 porção = 125 gramas	1 ponto
Manteiga, margarina ou creme < 1 porção/dia	1 porção = 12 gramas	1 ponto
Bebidas adoçadas ou carbonatadas <1 porção/dia	1 porção = 200 mL	1 ponto
Vinho ≥ 3 taças/semana	1 taça = 200 mL	1 ponto
Leguminosas ≥ 2 porções/semana	1 porção = 150 gramas	1 ponto
Peixe ou frutos do mar ≥ 3 porções/semana	1 porção = 125 gramas	1 ponto
Doces ou confeitarias < 3 vezes/semana	1 porção = 50 gramas	1 ponto
Oleaginosas ≥ 1 porção/semana	1 porção = 30 gramas	1 ponto
Preferencialmente consome carnes brancas	carnes brancas subtraídas das carnes vermelhas	1 ponto
Preparações temperadas com soffrito ≥ 2 vezes/semana	-	1 ponto

Ao final da coleta de dados nutricionais no Hipercol Brasil foi fornecida orientação alimentar e entregue um guia alimentar desenvolvido pelo programa, com orientações gerais para tratamento nutricional de HF, englobando aspectos como redução de AGS e AGT, preferência por AGP e AGM, e dieta adequada em fibras vitaminas e minerais.

O SAFEHEART não inclui nenhuma orientação alimentar para os indivíduos, apenas esclarece as dúvidas que são apresentadas nas ligações de seguimento que são realizadas todos os anos, apesar disso nenhuma informação obtida no seguimento é incluída no presente estudo. Cabe ressaltar

que os indivíduos podem receber tais orientações dos médicos que os acompanham.

### **4.3 Avaliação genética**

Apenas indivíduos com variantes do *LDLR* causadoras do fenótipo HF foram incluídos neste estudo. No BR, indivíduos com suspeita de HF tiveram seu diagnóstico confirmado por meio de um estudo genético com sequenciamento automático da região promotora e dos 18 exons, incluindo os limites intrônicos do gene *LDLR* pelo sequenciamento de próxima geração e MLPA como descrito anteriormente<sup>34</sup>. Na ESP, o diagnóstico molecular foi realizado conforme descrito anteriormente<sup>38</sup>. Todas as variantes foram verificadas usando o Mutalyzer v 2.0.

Os defeitos moleculares do *LDLR* em ambas populações foram classificados respectivamente em defeituosos e negativos, de acordo com o banco de dados da JOJO genetics (Jojo)<sup>35</sup>.

### **4.4 Análises bioquímicas**

Procedimentos comuns foram realizados no BR e na ESP. As amostras de sangue foram coletadas e as amostras de plasma e soro foram colocadas em tubos Eppendorf e armazenadas a -80°C até que análises bioquímicas fossem realizadas nos laboratórios centrais. É importante enfatizar que no BR a maioria dos indivíduos não estava em jejum, de forma diferente da ESP durante o procedimento de triagem genética. Portanto, para minimizar a



influência do estado de não jejum sobre os triglicérides que seriam utilizados para cálculo do LDL-C por fórmula<sup>113</sup>, o LDL-C foi determinado por um método enzimático direto. No entanto, não há dados disponíveis sobre colesterol total e HDL-C e triglicérides para este estudo. Na ESP, a concentração sérica de LDL-C foi calculada usando a fórmula de Friedewald para níveis de triglicérides de até 350 mg/dL<sup>113</sup>.

Para minimizar os erros metodológicos em relação às possíveis diferenças nas determinações de LDL-C, as concentrações de ApoB foram determinadas por um método de imunoturbidimetria semelhante nos dois países (laboratório Roche).

Para toda a população estudada, foi encontrado um coeficiente de correlação Spearman 0,89 estatisticamente significativo entre as determinações de LDL-C e ApoB, que representa forte correlação entre as determinações de LDL-C e ApoB. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foi determinada por imunoturbidimetria nos dois países, utilizando kits de laboratório Roche.

Para fins estatísticos, as concentrações de LDL-C, ApoB e PCR-us foram consideradas alteradas se maiores que: 100 mg/dL, 130 mg/dL e 2 mg/L, respectivamente.

#### **4.5 Análise estatística**

Como a maioria das variáveis contínuas não exibiam distribuição Gaussiana (Teste de Kolmogorov-Smirnov), foram apresentadas como mediana e intervalos interquartis (IIQR), correspondendo respectivamente aos

percentis 25 e 75. As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e porcentagens (%). O teste de Kruskal Wallis foi usado para comparar as medianas das variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado foi usado para testar diferenças entre as variáveis categóricas.

Devido a distribuição não Gaussiana dos valores de PCR-us, essa variável foi transformada e usada em uma escala logarítmica de base 10 para os modelos de regressão. Os nutrientes e variáveis dependentes foram normalizados por 1 desvio padrão (DP) nas análises de regressão linear.

Equações de estimativa generalizada (GEE) considerando o país como variável de grupo e como variáveis de ajuste o tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica, foram utilizadas para avaliar associação de componentes da dieta com as variáveis dependentes (LDL-C, ApoB e PCR-us).

Para as regressões com os micronutrientes foram utilizados 4 modelos diferentes:

Modelo 1 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de proteínas. A variável cobalamina não permitiu resultados de regressão para ApoB.

Modelo 3 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo,

escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de carboidratos. As variáveis cálcio e o zinco não permitiram resultados de regressão para LDL-C e o zinco não permitiu resultados de regressão para PCR-us.

Modelo 4 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos. A variável tiamina não permitiu resultados de regressão para LDL-C e a cobalamina não permitiu resultados de regressão para ApoB.

Para as regressões lineares com o escore de adesão à dieta mediterrânea foram utilizados 2 modelos diferentes:

Modelo 1 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2 - tratamento farmacológico (não tratado, tratado com doses baixas, tratado com doses eficazes), tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos.

As mesmas variáveis de ajuste dos dois modelos citados acima foram utilizadas no modelo de regressão logística que testou associação com as categorias de adesão dieta mediterrânea.

A categoria adesão fraca adesão à dieta mediterrânea (escore  $\leq 6$  pontos) foi considerada referência, em comparação com as categorias: adesão moderada à dieta mediterrânea (escore 7-8 pontos) e adesão forte à dieta mediterrânea (escore  $\geq 9$  pontos).

Em todos os testes, o nível de significância considerado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). As análises estatísticas foram realizadas com os softwares SPSS 20.0 e Stata 13.1.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 População do Estudo

A Tabela 1 mostra as características sócio demográficas e clínicas dos participantes do BR (n=92) e da ESP (n=98). Não foram observadas diferenças estatísticas em relação a idade e sexo, com maior proporção de mulheres nos dois grupos. A ESP apresentou maior frequência de indivíduos com segundo grau de escolaridade, enquanto houve maior frequência de brasileiros com nível universitário ( $p=0,001$ ). A ESP apresentou frequências mais altas de indivíduos ativos e muito ativos do que o BR ( $p<0,001$ ). A maioria dos indivíduos estudados não era fumante e apresentava aumento do IMC, porém sem diferenças nas categorias entre os grupos. Também não foram observadas diferenças nas frequências de diabetes tipo 2 e hipertensão. Além disso, as variantes *LDLR* não foram diferentes entre os grupos, segundo as categorias de defeituosas, negativas ou não classificadas: 56,6% (n=52) e 54,1% (n=53); 34,8% (n=32) e 39,8% (n=39); e 8,7% (n=8) e 6,1% (n=6), respectivamente no BR e na ESP ( $p=0,671$ ).

A prevalência de eventos coronarianos precoces ( $p=0,041$ ) e totais ( $p=0,001$ ), infarto do miocárdio prévio ( $p=0,006$ ) e angina de peito ( $p=0,001$ ) foram maiores no BR. Por outro lado, o percentual de indivíduos em uso de tratamentos farmacológicos eficazes para redução de lipídios foi maior na ESP ( $p=0,004$ ).

**Tabela 1 – Características sócio demográficas e clínicas de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF**

<b>Características sócio demográficas e clínicas</b>	<b>BR (n=92)</b>	<b>ESP (n=98)</b>	<b>p</b>
Idade (anos)	45,0 (34,3-59,0)	46,8 (35,2-58,6)	0,661
<b>Sexo</b>			
Masculino, % (n)	41,3 (38)	39,8 (39)	0,832
Feminino, % (n)	58,7 (54)	60,2 (59)	
<b>Escolaridade</b>			
Não frequentou escola, % (n)	3,3 (3)	7,1 (7)	0,001
Primeiro grau, % (n)	17,6 (16)	26,5 (26)	
Segundo grau, % (n)	34,1 (31)	48,0 (47)	
Nível universitário, % (n)	45,1 (42)	18,4 (18)	
<b>Atividade física</b>			
Insuficientemente ativos, % (n)	43,5 (40)	12,2 (12)	<0,001
Ativos, % (n)	35,9 (33)	60,2 (59)	
Muito ativos, % (n)	20,7 (19)	27,6 (27)	
<b>Tabagismo</b>			
Fumante, % (n)	6,5 (6)	6,1 (6)	0,073
Ex-fumante, % (n)	17,4 (16)	31,6 (31)	
Não-fumante, % (n)	76,1 (70)	62,2 (61)	
<b>Diabetes mellitus, % (n)</b>	8,7 (8)	5,1 (5)	0,327
<b>Hipertensão, % (n)</b>	26,1 (24)	15,3 (15)	0,066
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 (23,9-29,9)	26,0 (24,0-29,0)	0,698
Peso normal (IMC 18,5-25), % (n)	37,0 (34)	32,7 (32)	0,647
Excesso de peso (IMC 25-29,9), % (n)	40,2 (37)	46,9 (46)	
Obesidade (IMC ≥ 30), % (n)	22,8 (21)	20,4 (20)	
<b>Circunferência da cintura (cm)</b>	91,2 (83,9-100,5)	88,0 (80,0-96,3)	0,079
<b>PAS (mm Hg)</b>	126,5 (116,0-137,8)	122,5 (112,0-133,3)	0,134
<b>PAD (mm Hg)</b>	78,0 (70,0-84,0)	76,5 (70,0-82,0)	0,433
<b>Evento cardiovascular precoce, % (n)</b>	15,2 (14)	6,1 (6)	0,041
<b>Doença arterial coronária, % (n)</b>	21,7 (20)	5,1 (5)	0,001
Infarto do miocárdio, % (n)	14,1 (13)	3,1 (3)	0,006
Angina, % (n)	17,4 (16)	3,1 (3)	0,001
<b>Tratamento farmacológico, % (n)</b>	84,8 (78)	90,8 (89)	0,203
Tratamento farmacológico eficaz, % (n)*	38,0 (35)	59,2 (58)	0,004

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis) ou número absoluto e porcentagem (teste qui-quadrado).

Diferenças significativas consideradas p <0.05.

Legenda: BR = Brasil; ESP = Espanha.

## 5.2 Parâmetros bioquímicos

A tabela 2 mostra os parâmetros bioquímicos nos grupos estudados. Os valores medianos de LDL-C ( $p=0,007$ ), ApoB ( $p<0,001$ ) e PCR-us ( $p<0,001$ ) foram maiores no BR. Não foram observadas diferenças nas proporções de indivíduos com LDL-C > 100 mg/dL, mas no BR houve maior número com ApoB > 130 mg/dL ( $p=0,001$ ) e PCR-us > 2 mg/L ( $p=0,001$ ) do que na ESP.

**Tabela 2 – Avaliação laboratorial de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF**

Parâmetros bioquímicos	BR (n=92)	ESP (n=98)	p
LDL-C (mg/dL)	179 (135-250)	161 (134-193)	0,007
LDL-C $\geq$ 100 mg/dL, % (n)	98 (90)	92 (90)	0,056
ApoB (mg/dL)	141 (109 – 181)	103 (88-134)	<0,001
ApoB > 130 mg/dL, % (n)	63 (58)	26,5 (26)	<0,001
PCR-us (mg/L)*	1,6 (0,8-4,0)	0,8 (0,4-1,5)	<0,001
PCR-us > 2 mg/L, % (n)*	45,6 (42)	23,5 (23)	0,001

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis) ou número absoluto e porcentagem (teste qui-quadrado). Diferenças significativas consideradas  $p < 0,05$ .

Legenda: BR = Brasil; ESP = Espanha; ApoB = apolipoproteína B; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; PCR-us = proteína C reativa ultrassensível.

\*PCR-us foi medida para 88 indivíduos do BR e 94 da ESP.

## 5.3 Ingestão de macronutrientes

Conforme demonstrado na Tabela 3 o consumo de calorias, proteínas e carboidratos foi maior no BR (todos valores de  $p < 0,001$ ). Por outro lado, o consumo de gorduras foi aproximadamente 1,7 vezes maior na ESP do que no BR ( $p<0,001$ ). Conseqüentemente, o consumo de AGS, AGM e AGP, bem como proporções de AGM/AGS, AGP/AGS e (AGM+AGP)/AGS também foram maiores na ESP em comparação com BR (todos valores de  $p < 0,001$ ). Pelo

contrário, os consumos de AGT e colesterol dietético foram maiores no BR ( $p < 0,001$  para ambos os parâmetros). Não foram observadas diferenças no consumo total de fibra, mas de acordo com o consumo de fibras ajustado para cada 1.000 Kcal, o valor mais alto foi observado na ESP ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3 – Descrição da ingestão energética e de macronutrientes de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF**

<b>Energia e macronutrientes</b>	<b>BR (n = 92)</b>	<b>ESP (n = 98)</b>	<b>p</b>
Energia (Kcal)	2136,6 (1778,7-2688,6)	1673,2 (1494,3-1992,2)	<0,001
Proteína (g)	106,2 (85,2 – 139,2)	83,4 (73,3-94,2)	<0,001
Proteína (% do VCT)	20,0 (16,8 – 23,2)	18,6 (17,1-20,6)	0,031
Carboidrato (g)	288,7 (236,1-380,8)	188,1 (156,7-224,6)	<0,001
Carboidrato (% do VCT)	57,1 (51,4-62,1)	42,5 (38,5-47,8)	<0,001
Fibra (g)	27,6 (21,6-43,5)	28,1 (24,1-33,5)	0,648
Fibra (g/1000 Kcal)	13,6 (10,4-18,4)	16,6 (14,2-18,9)	0,001
Ácidos graxos (g)	52,9 (42,3-69,8)	71,1 (59,2-86,7)	<0,001
Ácidos graxos (% do VCT)	22,2 (19,0-26,5)	38,3 (33,1-41,8)	<0,001
AGS (g)	18,9 (14,9-25,4)	23,8 (20,2-27,4)	<0,001
AGS (% do VCT)	8,1 (6,7-10,2)	12,5 (11,1-13,9)	<0,001
AGM (g)	15,2 (12,4-20,2)	41,9 (34,7-50,1)	<0,001
AGM (% do VCT)	6,5 (5,4-8,1)	22,0 (18,7-24,5)	<0,001
AGP (g)	11,2 (8,7-14,2)	16,4 (14,6-19,5)	<0,001
AGP (% do VCT)	4,6 (3,8-5,7)	8,6 (7,7-9,3)	<0,001
AGM/AGS	0,8 (0,7-0,9)	1,7 (1,5-1,9)	<0,001
AGP/AGS	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	<0,001
(AGM+AGP)/AGS	1,4 (1,2-1,6)	2,4 (2,1-2,7)	<0,001
AGT (g)	1,9 (1,5-2,4)	0,54 (0,3-0,9)	<0,001
Colesterol dietético (mg)	283,3 (224,0-366,6)	188,9 (152,6-225,3)	<0,001

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis).

Diferenças significativas consideradas  $p < 0,05$ .

Legenda: BR = Brasil; ESP = Espanha; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poli insaturado; AGT = ácido graxo trans.



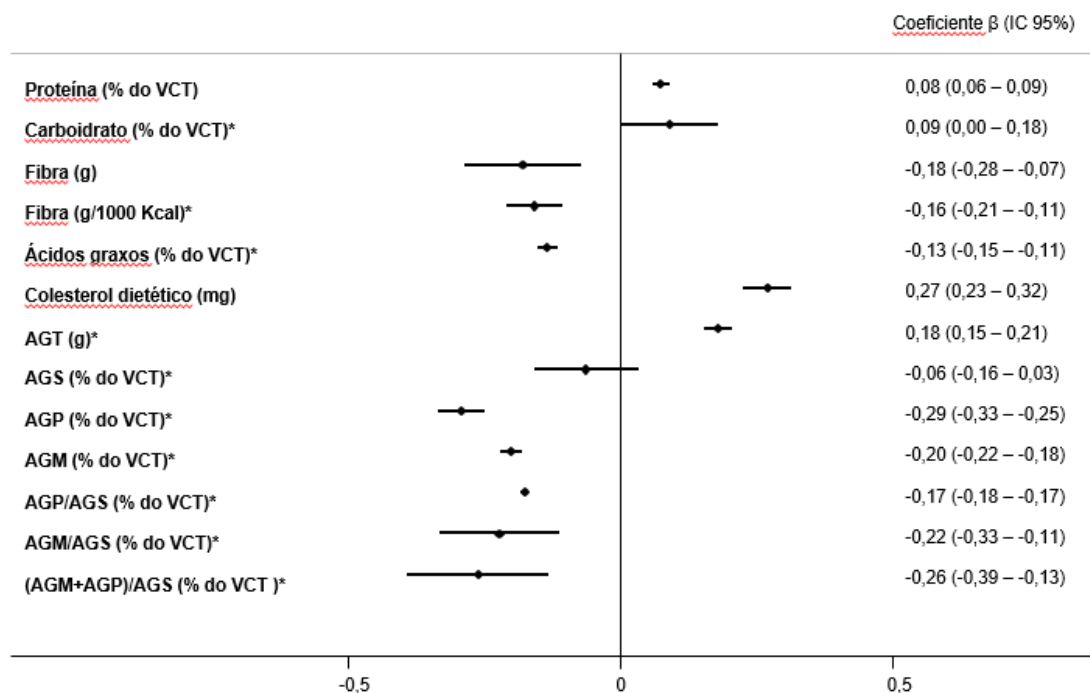
#### **5.4 Associação do consumo de macronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau**

Os resultados sobre associação do consumo de macronutrientes com dislipidemia e inflamação de baixo grau foram previamente publicados por Antoniazzi et al. (Anexo E)<sup>114</sup>. As figuras 1, 2 e 3 mostram associação das variáveis normalizadas (por 1 DP) de LDL-C, ApoB e PCR-us com consumo de macronutrientes em toda a população do estudo (n=190). Nos modelos de regressão linear estudados, foi encontrada associação inversa entre LDL-C e fibra total, fibra por 1.000 Kcal, porcentagens em relação ao valor calórico total (VCT) de AGM, AGP, AGM/AGS, AGP/AGS e (AGM+AGP)/AGS (todos valores de  $p < 0,001$ ). Por outro lado, ingestão de colesterol dietético, proteína e AGT na dieta foi associada positivamente as LDL-C ( $p < 0,001$  para todos). Não foi encontrada associação da LDL-C com carboidrato e AGS.

O percentual de proteína em relação ao VCT consumido foi associado positivamente a ApoB ( $p < 0,001$ ). A quantidade de fibra total e fibra/1.000 Kcal, ingestão total de gordura, AGM, AGP, AGM/AGS, AGP/AGS e (AGM+AGP)/AGS foram inversamente associadas com ApoB (todos valores de  $p < 0,001$ ). Em contrapartida, houve associação direta entre consumo de colesterol dietético e ApoB ( $p < 0,001$ ).

Houve associação positiva entre ingestão de carboidrato e AGT e PCR-us ( $p < 0,001$ ), e por outro lado, foi observada relação inversa da PCR-us com fibras/1.000 Kcal ( $p=0,003$ ), porcentagem de ingestão total de gordura, AGS, AGM, AGP e as razões para SFA (todos valores de  $p < 0,001$ ).

**Figura 1 – Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e LDL-C**

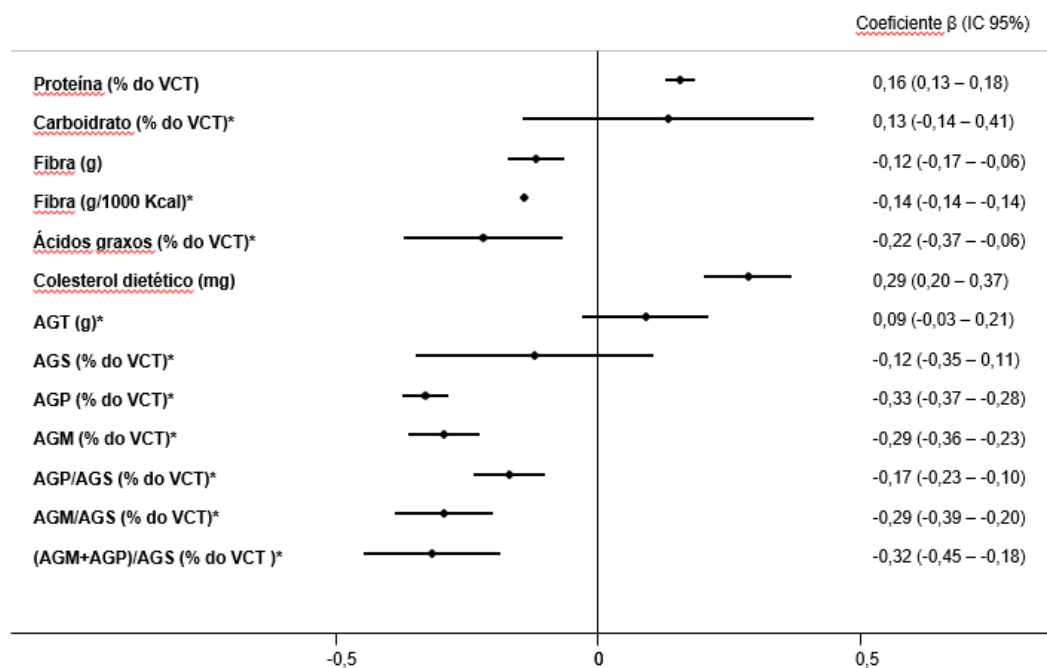


Modelos de regressão linear ajustados para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica.

\*  $p < 0.05$ .

Legenda: DP = desvio padrão; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poli insaturado; AGT = ácido graxo trans; VET = valor energético total.

**Figura 2 – Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e ApoB**

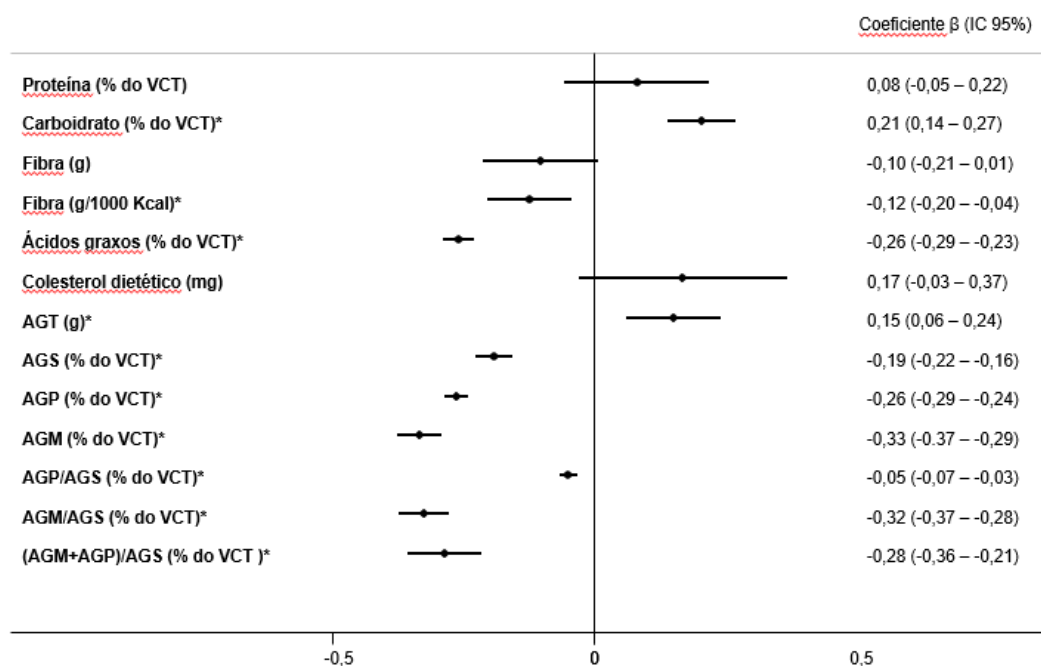


Modelos de regressão linear ajustados para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica.

\*  $p < 0.05$ .

Legenda: DP = desvio padrão; ApoB = apolipoproteína B; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poli insaturado; AGT = ácido graxo trans; VET = valor energético total.

**Figura 3 – Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 DP) e PCR-us**



Modelos de regressão linear ajustados para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica.

\*  $p < 0.05$ .

Legenda: DP = desvio padrão; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poliinsaturado; AGT = ácido graxo trans; VET = valor energético total.

## 5.5 Ingestão de micronutrientes

A ingestão dos micronutrientes diferiu significativamente entre os dois países, conforme mostrado na tabela 4. ESP apresentou maior consumo de vitamina A, expressa em equivalente a retinol (RE), vitamina E, riboflavina, niacina, piridoxina, cobalamina, ferro e selênio. Já o BR apresentou maior consumo de vitamina C e folato.

**Tabela 4 – Descrição da ingestão de micronutrientes de indivíduos brasileiros e espanhóis com HF**

<b>Micronutrientes</b>	<b>BR (n= 92)</b>	<b>ESP (n= 98)</b>	<b>p</b>
Vitamina A (RE - µg)	375,8 (206,7-719,5)	650,9 (475,7-898,2)	<0,001
Vitamina E (mg)	6,0 (4,8-7,7)	8,0 (6,5-9,7)	<0,001
Vitamina C (mg)	258,4 (117,7-436,4)	180,8 (125,5-253,9)	0,003
Tiamina – Vit. B1 (mg)	1,3 (1,0-2,0)	1,4 (1,1-1,6)	0,696
Riboflavina – Vit. B2 (mg)	1,4 (1,1-1,8)	1,7 (1,3-2,1)	0,001
Niacina – Vit.3 (mg)	17,9 (13,4-23,1)	37,7 (30,8-49,8)	<0,001
Piridoxina – Vit. B6 (mg)	0,9 (0,7-1,3)	1,9 (1,6-2,3)	<0,001
Cobalamina – Vit. B12 (µg)	4,9 (3,6-6,6)	7,5 (5,9-8,9)	<0,001
Folato (µg)	404,9 (306,9-543,3)	307,2 (237,5-401,1)	<0,001
Ferro (mg)	9,2 (7,1-11,2)	22,9 (18,9-27,7)	<0,001
Potássio (mg)	3585,6 (2869,8-4437,9)	3407,8 (2727,6-3942,2)	0,095
Magnésio (mg)	327,9 (257,5-393,1)	301,4 (249,1-363,2)	0,183
Selênio (µg)	97,8 (77,7-126,9)	127,1 (110,9-140,9)	<0,001
Cálcio (mg)	851,9 (560,3-1120,9)	849,0 (638,7-1158,7)	0,388
Zinco (mg)	11,4 (9,0-14,1)	11,1 (9,9-12,8)	0,726
Fósforo (mg)	1512,2 (1178,9-1834,5)	1370,4 (1120,9- 1665,7)	0,061

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis).

Diferenças significativas consideradas p <0.05.

Legenda: BR = Brasil; ESP = Espanha; Vit = Vitamina; RE = equivalente a retinol.

## **5.6 Associação de micronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau**

A tabela 5 mostra as associações multivariadas normalizadas (por 1 DP) de LDL-C com o consumo de micronutrientes em toda a população do estudo (n=190). Nos modelos de regressão linear múltipla, vitamina E, ferro, magnésio e selênio foram inversamente associados ao LDL-C em todos os modelos. Foi observada associação inversa entre LDL-C e vitamina A (ER), piridoxina, folato e potássio, exceto no modelo 4. A tiamina foi inversamente associada ao LDL-C, mas o modelo 4 não pôde ser avaliado. Alguns nutrientes foram associados apenas ao LDL-C em alguns modelos: vitamina C nos

modelos 1 e 2, cobalamina no modelo 3, zinco no modelo 4 e fósforo nos modelos 2, 3 e 4 (valores de  $p < 0,05$ ).

O consumo de vitamina A, vitamina E, niacina e ferro foram inversamente associados à ApoB em todos os modelos. Observou-se associação inversa entre ApoB e tiamina, potássio, magnésio e selênio, exceto no modelo 4. O folato foi associado apenas a ApoB nos modelos 2 e 3. O zinco e o fósforo associaram-se positivamente a ApoB, mas apenas no modelo 4 (tabela 6).

Nos modelos de regressão linear múltipla com PCR-us, vitamina E, cobalamina e selênio apresentaram associação inversa em todos os modelos. Foi observada associação inversa entre PCR-us e tiamina, riboflavina, niacina, folato, cálcio e fósforo, exceto no modelo 4. A piridoxina apresentou associação inversa nos modelos 1 e 2, o potássio apresentou associação inversa no modelo 3, mas associação positiva no modelo 4. O magnésio apresentou associação inversa nos modelos 1 e 3 e associação positiva no modelo 4. O zinco apresentou associação inversa no modelo 1 e associação direta no modelo 4. A vitamina C apresentou associação positiva nos modelos 1, 2 e 3. (tabela 7).

**Tabela 5 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e LDL-C (n=190)**

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p
Vitamina A (RE - $\mu\text{g}$ )	-0,06	-0,07 - -0,05	<0,001	-0,06	-0,09 - -0,03	<0,001	-0,06	-0,08 - -0,04	<0,001	-0,05	-0,09 - 0,00	0,058
Vitamina E (mg)	-0,19	-0,22 - -0,16	<0,001	-0,17	-0,19 - -0,15	<0,001	-0,18	-0,20 - -0,17	<0,001	-0,15	-0,21 - -0,09	<0,001
Vitamina C (mg)	0,04	0,02 - 0,06	<0,001	0,04	0,00 - 0,07	0,043	0,03	-0,00 - 0,06	0,059	0,03	-0,04 - 0,09	0,448
Tiamina – Vit. B1 (mg)	-0,11	-0,19 - -0,03	0,009	-0,12	-0,19 - -0,04	0,003	-0,11	-0,20 - -0,03	0,006	-	-	-
Riboflavina – Vit. B2 (mg)	-0,01	-0,20 - 0,18	0,936	-0,01	-0,13 - 0,10	0,813	-0,03	-0,17 - 0,11	0,721	0,04	-0,05 - 0,13	0,374
Niacina – Vit.3 (mg)	-0,08	-0,17 - 0,02	0,105	-0,09	-0,18 - 0,01	0,089	-0,08	-0,20 - 0,05	0,244	-0,05	-0,13 - 0,03	0,200
Piridoxina – Vit. B6 (mg)	-0,11	-0,21 - -0,01	0,040	-0,10	-0,18 - -0,03	0,007	-0,10	-0,16 - -0,05	<0,001	-0,07	-0,21 - 0,07	0,302
Cobalamina – Vit. B12 ( $\mu\text{g}$ )	-0,04	-0,11 - 0,03	0,220	-0,06	-0,13 - 0,02	0,095	-0,04	-0,06 - -0,02	<0,001	0,03	-0,12 - 0,17	0,722
Folato ( $\mu\text{g}$ )	-0,07	-0,08 - -0,07	<0,001	-0,07	-0,08 - -0,05	<0,001	-0,13	-0,13 - -0,12	<0,001	-0,03	-0,11 - 0,04	0,351
Ferro (mg)	-0,22	-0,28 - -0,15	<0,001	-0,21	-0,30 - -0,13	<0,001	-0,21	-0,31 - -0,11	<0,001	-0,24	-0,30 - -0,18	<0,001
Potássio (mg)	-0,07	-0,08 - -0,05	<0,001	-0,07	-0,08 - -0,05	<0,001	-0,09	-0,11 - -0,09	<0,001	-0,00	-0,08 - 0,07	0,907
Magnésio (mg)	-0,26	-0,27 - -0,24	<0,001	-0,18	-0,20 - -0,16	<0,001	-0,22	-0,24 - -0,21	<0,001	-0,08	-0,16 - -0,00	0,046
Selênio ( $\mu\text{g}$ )	-0,16	-0,17 - -0,15	<0,001	-0,22	-0,29 - -0,15	<0,001	-0,14	-0,19 - -0,09	<0,001	-0,13	-0,18 - -0,08	<0,001
Cálcio (mg)	0,02	-0,12 - 0,20	0,850	0,00	-0,11 - 0,12	0,963	-	-	-	0,08	-0,06 - 0,22	0,239
Zinco (mg)	0,02	-0,24 - 0,28	0,861	-0,01	-0,24 - 0,22	0,907	-	-	-	0,08	0,01 - 0,16	0,033
Fósforo (mg)	-0,02	-0,13 - 0,09	0,760	-0,07	-0,14 - -0,01	0,024	-0,04	-0,06 - -0,02	<0,001	0,07	0,04 - 0,09	<0,001

Legenda: DP = desvio padrão; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; RE = equivalente a retinol.

Modelo 1 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de proteínas.

Modelo 3 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de carboidratos.

Modelo 4 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos.

Tiamina no modelo 4, Cálcio no modelo 3 e Zinco no modelo 3 não permitiram resultados de regressão.

**Tabela 6 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e ApoB (n=190)**

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p
Vitamina A (RE - $\mu\text{g}$ )	-0,16	-0,23 - -0,10	<0,001	-0,16	-0,24 - -0,08	<0,001	-0,17	-0,23 - -0,11	<0,001	-0,14	-0,15 - -0,12	<0,001
Vitamina E (mg)	-0,24	-0,28 - -0,20	<0,001	-0,22	-0,29 - -0,15	<0,001	-0,23	-0,27 - -0,19	<0,001	-0,15	-0,18 - -0,11	<0,001
Vitamina C (mg)	0,00	-0,13 - 0,14	0,964	-0,01	-0,09 - 0,08	0,902	-0,04	-0,10 - 0,02	0,226	-0,02	-0,12 - 0,07	0,607
Tiamina – Vit. B1 (mg)	-0,17	-0,27 - -0,08	<0,001	-0,21	-0,26 - -0,17	<0,001	-0,18	-0,20 - -0,16	<0,001	-0,10	-0,28 - 0,08	0,281
Riboflavina – Vit. B2 (mg)	-0,10	-0,39 - 0,19	0,514	-0,09	-0,37 - 0,17	0,477	-0,11	-0,40 - 0,17	0,437	0,01	-0,15 - 0,16	0,917
Niacina – Vit.3 (mg)	-0,15	-0,15 - -0,14	<0,001	-0,16	-0,18 - -0,14	<0,001	-0,14	-0,14 - -0,13	<0,001	-0,09	-0,12 - -0,06	<0,001
Piridoxina – Vit. B6 (mg)	-0,12	-0,30 - 0,06	0,195	-0,12	-0,32 - 0,07	0,223	-0,12	-0,29 - 0,06	0,197	-0,02	-0,18 - 0,13	0,742
Cobalamina – Vit. B12 ( $\mu\text{g}$ )	-0,08	-0,28 - 0,11	0,400	-	-	-	-0,07	-0,26 - 0,11	0,445	-	-	-
Folato ( $\mu\text{g}$ )	-0,04	-0,09 - 0,03	0,261	-0,07	-0,07 - -0,06	<0,001	-0,12	-0,18 - -0,05	<0,001	-0,00	-0,02 - 0,02	0,946
Ferro (mg)	-0,24	-0,27 - -0,21	<0,001	-0,24	-0,26 - -0,22	<0,001	-0,23	-0,26 - -0,20	<0,001	-0,21	-0,33 - -0,09	0,001
Potássio (mg)	-0,09	-0,17 - -0,03	0,005	-0,13	-0,13 - -0,12	<0,001	-0,15	-0,21 - -0,09	<0,001	0,01	-0,05 - 0,07	0,741
Magnésio (mg)	-0,19	-0,25 - -0,13	<0,001	-0,19	-0,30 - -0,07	0,002	-0,21	-0,39 - -0,02	0,030	-0,00	-0,01 - 0,01	0,565
Selênio ( $\mu\text{g}$ )	-0,11	-0,18 - -0,03	0,005	-0,20	-0,21 - -0,20	<0,001	-0,10	-0,18 - -0,01	0,035	-0,00	-0,01 - 0,00	0,662
Cálcio (mg)	-0,06	-0,48 - 0,35	0,759	-0,09	-0,45 - 0,28	0,643	-0,08	-0,46 - 0,31	0,697	0,07	-0,27 - 0,40	0,699
Zinco (mg)	0,07	-0,34 - 0,47	0,737	-0,05	-0,46 - 0,37	0,832	0,01	-0,35 - 0,36	0,977	0,18	0,00 - 0,36	0,045
Fósforo (mg)	-0,04	-0,35 - 0,26	0,779	-0,22	-0,52 - 0,08	0,155	-0,07	-0,35 - 0,21	0,620	0,13	0,01 - 0,24	0,029

Legenda: DP = desvio padrão; ApoB = apolipoproteína B; RE = equivalente a retinol.

Modelo 1 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de proteínas.

Modelo 3 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de carboidratos.

Modelo 4 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos.

Cobalamina nos modelos 2 e 4 não permitiu resultados de regressão.



Tabela 7 – Associação multivariada entre ingestão de micronutrientes (por 1 DP) e PCR-us (n=182)

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p
Vitamina A (RE - $\mu\text{g}$ )	-0,10	-0,23 – 0,10	0,174	-0,04	-0,14 – 0,06	0,414	-0,05	-0,14 – 0,03	0,228	0,00	-0,04 – 0,04	0,992
Vitamina E (mg)	-0,24	-0,25 - -0,22	<0,001	-0,13	-0,17 - -0,09	<0,001	-0,17	-0,33 - -0,01	0,032	-0,06	-0,11 - -0,00	0,040
Vitamina C (mg)	0,11	0,08 – 0,14	<0,001	0,06	0,03 – 0,10	<0,001	0,01	0,00 – 0,01	0,001	0,04	-0,02 – 0,10	0,212
Tiamina – Vit. B1 (mg)	-0,06	-0,10 - -0,02	0,008	-0,05	-0,06 - -0,05	<0,001	-0,09	-0,11 - -0,07	<0,001	0,01	-0,12 – 0,14	0,900
Riboflavina – Vit. B2 (mg)	-0,28	-0,281 - -0,275	<0,001	-0,14	-0,14 - -0,13	<0,001	-0,21	-0,31 - -0,10	<0,001	-0,06	-0,15 – 0,02	0,161
Niacina – Vit.3 (mg)	-0,22	-0,25 - -0,19	<0,001	-0,11	-0,17 - -0,05	<0,001	-0,09	-0,16 - -0,02	0,015	-0,04	-0,16 – 0,08	0,510
Piridoxina – Vit. B6 (mg)	-0,25	-0,36 - -0,14	<0,001	-0,09	-0,24 - -0,00	0,045	-0,10	-0,21 – 0,01	0,068	0,00	-0,22 – 0,22	0,975
Cobalamina – Vit. B12 ( $\mu\text{g}$ )	-0,26	-0,31 - -0,22	<0,001	-0,22	-0,23 - -0,20	<0,001	-0,18	-0,22 - -0,13	<0,001	-0,12	-0,12 - -0,11	<0,001
Folato ( $\mu\text{g}$ )	-0,12	-0,16 - -0,09	<0,001	-0,01	-0,03 - -0,00	0,011	-0,16	-0,26 - -0,06	<0,001	0,02	-0,03 – 0,06	0,493
Ferro (mg)	-0,27	-0,42 - -0,13	<0,001	-0,20	-0,30 - -0,10	<0,001	-0,19	-0,30 - -0,08	0,001	-0,15	-0,20 - -0,10	<0,001
Potássio (mg)	-0,16	-0,32 – 0,00	0,051	-0,07	-0,18 – 0,04	0,217	-0,20	-0,23 - -0,17	<0,001	0,018	0,016 - 0,021	<0,001
Magnésio (mg)	-0,26	-0,39 - -0,13	<0,001	-0,07	-0,19 – 0,04	0,203	-0,21	-0,23 - -0,18	<0,001	0,04	0,04 – 0,05	<0,001
Selênio ( $\mu\text{g}$ )	-0,19	-0,21 - -0,16	<0,001	-0,19	-0,22 - -0,16	<0,001	-0,13	-0,133 - -0,131	<0,001	-0,05	-0,06 - -0,03	<0,001
Cálcio (mg)	-0,21	-0,28 - -0,15	<0,001	-0,13	-0,15 - -0,10	<0,001	-0,17	-0,26 - -0,07	<0,001	-0,02	-0,11 – 0,07	0,676
Zinco (mg)	-0,14	-0,23 - -0,04	0,004	-0,08	-0,31 – 0,15	0,503	-	-	-	0,09	0,07 – 0,12	<0,001
Fósforo (mg)	-0,26	-0,33 - -0,19	<0,001	-0,22	-0,28 - -0,16	<0,001	-0,19	-0,27 - -0,11	<0,001	0,04	-0,03 – 0,11	0,231

Legenda: DP = desvio padrão; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; RE = equivalente a retinol.

Modelo 1 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de proteínas.

Modelo 3 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de carboidratos.

Modelo 4 - ajustado para tratamento farmacológico, tipo de variante do LDLR, tabagismo, escolaridade, atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos.

Zinco no modelo 3 não permitiu resultados de regressão.

## 5.7 Adesão à dieta mediterrânea

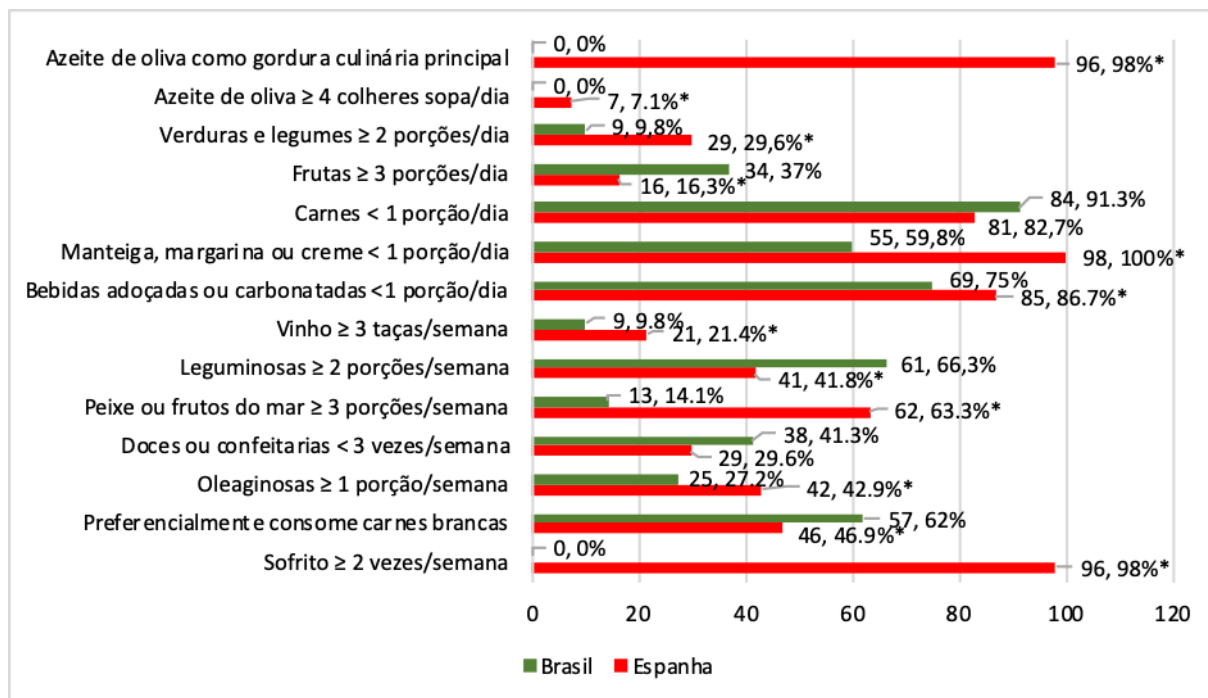
Os indivíduos do BR e da ESP foram avaliados quanto a adesão a diferentes hábitos alimentares que caracterizam a dieta mediterrânea<sup>97</sup>, conforme demonstrado na figura 4. Todos os espanhóis e nenhum brasileiro relataram usar azeite de oliva como gordura principal e consumir preparações temperadas com sofrito pelo menos 2 vezes por semana ( $p < 0,001$ ), também foi maior o número de espanhóis que utilizavam  $\geq 4$  colheres de sopa de azeite de oliva ao dia (7,1% e 0%,  $p = 0,002$ ). O consumo de verduras e legumes  $\geq 2$  porções/dia foi mais relatado pelos espanhóis (29,6 e 9,8%,  $p = 0,001$ ), porém, o consumo de frutas  $\geq 3$  porções/dia foi maior entre os brasileiros (37,0 e 16,3%,  $p = 0,001$ ). O consumo de manteiga, margarina ou creme  $< 1$  porção/dia foi atendido por 100% do grupo ESP e somente 59,8% no BR ( $p < 0,001$ ), 86,7% do grupo ESP consome bebidas adoçadas ou carbonatadas  $< 1$  porção/dia e somente 75% do BR ( $p = 0,038$ ).

O consumo de vinho  $\geq 3$  taças/semana foi mais relatado no grupo ESP (21,4 e 9,8%,  $p = 0,026$ ), o mesmo ocorreu para oleaginosas  $\geq 1$  porção/semana (42,9 e 27,2%,  $p = 0,023$ ). Por outro lado, o consumo de leguminosas  $\geq 2$  porções/semana foi maior no grupo BR (42,9 e 27,2%,  $p = 0,023$ ).

Em relação ao consumo de  $< 1$  porção de produtos cárneos ao dia, não houve diferença entre os grupos, porém o grupo ESP apresentou maior consumo de peixes ou frutos do mar  $\geq 3$  porções/semana (63,3 e 14,1%,  $p < 0,001$ ). Em contrapartida, o grupo BR apresentou maior percentual dos indivíduos com preferência por carnes brancas, incluindo carnes de aves (62,0 e 46,9%,  $p = 0,037$ ). O consumo de doces ou produtos de confeitaria  $< 3$

vezes/semana não foi diferente entre os grupos (BR 41,3% e ESP 29,6%,  $p=0,091$ ) (figura 4).

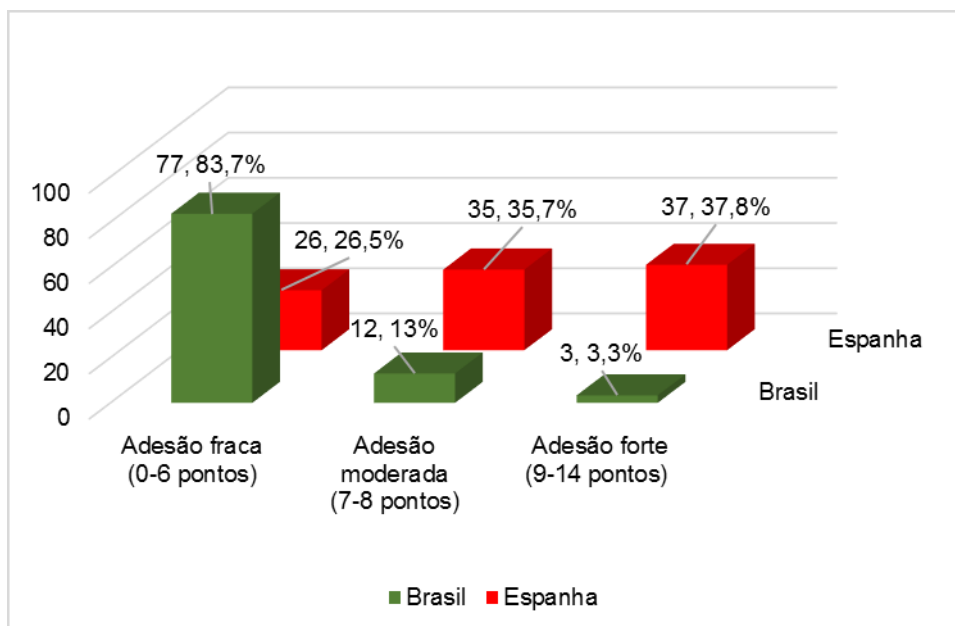
**Figura 4 – Consumo alimentar dos grupos BR e ESP segundo escore de adesão à dieta Mediterrânea**



\*  $p < 0,05$ .

A mediana da pontuação do escore de adesão a dieta mediterrânea foi de 5 para BR e 7 para ESP ( $p < 0,001$ ). A maioria do grupo BR estava concentrada da pontuação 0 a 6, referente a baixa adesão ( $n=77$ , 83,7%), enquanto a maioria do grupo ESP estavam divididos nas pontuações de adesão moderada 7 a 8 pontos ( $n=35$ , 35,7%) e adesão forte  $\geq 9$  ( $n=37$ , 37,8%) ( $p < 0,001$ ) (figura 5).

**Figura 5 – Adesão à dieta Mediterrânea, segundo país**



$p < 0,001$ .

### **5.8 Associação da adesão à dieta mediterrânea com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau**

As diferenças entre os valores medianos e os intervalos interquartis de LDL-C, ApoB e PCR-us, segundo os componentes de adesão à dieta mediterrânea, são apresentados nas tabelas 8, 9 e 10. Observa-se que de maneira geral, os valores medianos dos marcadores bioquímicos foram maiores nos indivíduos que não atenderam a cada um dos 14 critérios do escore de adesão a dieta mediterrânea, porém, apenas alguns com diferença significativa.

O LDL-C mediano foi maior nos indivíduos que não utilizam azeite de oliva como gordura culinária principal, assim como os que não consomem  $\geq 3$

porções por semana de peixes ou frutos do mar e dos que não utilizam preparações temperadas com sofrito  $\geq 2$  vezes por semana.

**Tabela 8 – Comparação dos valores de LDL-C, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea**

<b>Escore de dieta Mediterrânea</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>p</b>
Azeite de oliva como gordura culinária principal	161,3 (134,1-192,0)	179,0 (134,5-253,5)	0,006
Azeite de oliva $\geq 4$ colheres sopa/dia	155,0 (110,0-233,0)	171,0 (135,0-212,0)	0,631
Verduras e legumes $\geq 2$ porções/dia	171,0 (125,5-206,5)	170,0 (136,6-215,5)	0,290
Frutas $\geq 3$ porções/dia	169,0 (131,8-234,3)	170,5 (135,4-211,8)	0,968
Carnes, hambúrguer ou produtos cárneos $< 1$ porção/dia	170,0 (135,0-212,0)	180,0 (130,5-219,5)	0,839
Manteiga, margarina ou creme $< 1$ porção/dia	169,0 (133,0-208,5)	183,0 (141,5-260,0)	0,063
Bebidas adoçadas ou carbonatadas $< 1$ porção/dia	170,5 (135,0-213,0)	168,0 (132,1-217,8)	0,993
Vinho $\geq 3$ taças/semana	169,5 (145,8-197,0)	171,0 (132,3-215,5)	0,810
Leguminosas $\geq 2$ porções/semana	171,0 (134,7-211,3)	170,0 (132,8-219,8)	0,785
Peixe ou frutos do mar $\geq 3$ porções/semana	155,0 (128,0-192,0)	179,0 (144,0-228,0)	0,003
Doces ou confeitarias $< 3$ vezes/semana	168,0 (126,0-225,0)	171,0 (137,0-211,0)	0,372
Oleaginosas $\geq 1$ porção/semana	170,0 (133,8-199,0)	171,0 (135,0-219,0)	0,511
Preferencialmente consome carnes brancas	171,0 (132,0-221,0)	170,0 (137,0-209,0)	0,993
Preparações temperadas com <i>sofrito</i> $\geq 2$ vezes/semana	161,3 (134,1-192,0)	179,0 (134,5-253,5)	0,006

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis).

Diferenças significativas consideradas  $p < 0.05$ .

Legenda: LDL-c = lipoproteína de baixa densidade; BR = Brasil; ESP = Espanha.

A ApoB mediana foi maior para os indivíduos que não utilizam azeite de oliva como gordura culinária principal; para os que consomem  $> 1$  porção ao dia de manteiga, margarina ou creme; para os que não consomem  $\geq 3$  porções por semana de peixes ou frutos do mar; para os que não consomem  $\geq 1$  porção

por semana de oleaginosas e para os que não utilizam preparações temperadas com sofrito  $\geq 2$  vezes por semana.

**Tabela 9 – Comparação dos valores de ApoB, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea**

<b>Escore de dieta Mediterrânea</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>p</b>
Azeite de oliva como gordura culinária principal	103,0 (87,3-132,8)	141,0 (108,6-184,0)	<0,001
Azeite de oliva $\geq 4$ colheres sopa/dia	100,0 (91,0-125,0)	117,0 (95,5-161,0)	0,383
Verduras e legumes $\geq 2$ porções/dia	111,0 (90,0-143,8)	120,4 (97,0-161,9)	0,117
Frutas $\geq 3$ porções/dia	122,1 (96,4-154,2)	115,0 (95,1-161,1)	0,608
Carnes, hambúrguer ou produtos cárneos < 1 porção/dia	117,5 (95,8-160,6)	110,0 (92,5-172,8)	0,731
Manteiga, margarina ou creme < 1 porção/dia	114,7 (94,2-154,5)	143,5 (112,6-193,0)	0,005
Bebidas adoçadas ou carbonatadas <1 porção/dia	115,1 (95,0-160,5)	136,2 (101,1-166,7)	0,243
Vinho $\geq 3$ taças/semana	103,9 (88,8-135,4)	121,6 (97,0-164,0)	0,069
Leguminosas $\geq 2$ porções/semana	120,9 (96,8-157,8)	115,0 (95,8-164,8)	0,803
Peixe ou frutos do mar $\geq 3$ porções/semana	107,0 (81,0-140,3)	128,4 (99,3-167,4)	0,002
Doces ou confeitarias < 3 vezes/semana	116,9 (95,0-169,0)	117,0 (95,6-158,4)	0,972
Oleaginosas $\geq 1$ porção/semana	104,7 (86,8-134,8)	129,0 (101,0-169,0)	0,001
Preferencialmente consome carnes brancas	125,0 (95,0-160,7)	115,0 (95,5-161,2)	0,813
Preparações temperadas com <i>sofrito</i> $\geq 2$ vezes/semana	103,0 (87,3-132,8)	141,0 (108,6-184,0)	<0,001

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis).

Diferenças significativas consideradas  $p < 0.05$ .

Legenda: ApoB = apolipoproteína B; BR = Brasil; ESP = Espanha.

Os valores medianos de PCR-us foram maiores também segundo uso de azeite de oliva como gordura culinária principal; consumo de manteiga, margarina ou creme; consumo de peixes ou frutos do mar e de sofrito.

**Tabela 10 – Comparação dos valores de PCR-us, segundo os componentes do escore de adesão à dieta Mediterrânea**

<b>Escore de dieta Mediterrânea</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>p</b>
Azeite de oliva como gordura culinária principal	0,8 (0,4-1,5)	1,6 (0,8-4,0)	<0,001
Azeite de oliva ≥ 4 colheres sopa/dia	0,5 (0,3-1,1)	1,2 (0,6-2,7)	0,063
Verduras e legumes ≥ 2 porções/dia	0,8 (0,5-1,7)	1,3 (0,6-3,2)	0,065
Frutas ≥ 3 porções/dia	1,4 (0,7-3,3)	1,1 (0,5-2,5)	0,134
Carnes, hambúrguer ou produtos cárneos < 1 porção/dia	1,3 (0,5-2,6)	1,0 (0,7-2,6)	0,794
Manteiga, margarina ou creme < 1 porção/dia	1,1 (0,5-2,5)	1,6 (0,9-3,7)	0,033
Bebidas adoçadas ou carbonatadas <1 porção/dia	1,1 (0,5-2,6)	1,3 (0,9-3,1)	0,120
Vinho ≥ 3 taças/semana	0,7 (0,4-1,7)	1,2 (0,6-3,1)	0,124
Leguminosas ≥ 2 porções/semana	1,3 (0,7-2,9)	0,9 (0,5-2,6)	0,174
Peixe ou frutos do mar ≥ 3 porções/semana	0,9 (0,4-1,5)	1,4 (0,7-3,2)	0,008
Doces ou confeitarias < 3 vezes/semana	1,3 (0,6-2,5)	1,1 (0,5-2,9)	0,452
Oleaginosas ≥ 1 porção/semana	1,0 (0,4-1,8)	1,3 (0,7-3,2)	0,108
Preferencialmente consome carnes brancas	1,1 (0,5-2,4)	1,2 (0,6-3,1)	0,579
Preparações temperadas com <i>sofrito</i> ≥ 2 vezes/semana	0,8 (0,4-1,5)	1,6 (0,8-4,0)	<0,001

Resultados apresentados em medianas e intervalos interquartis (IIQR) – percentis 25 e 75 - (teste Kruskal Wallis).

Diferenças significativas consideradas  $p < 0.05$ .

Legenda: PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; BR = Brasil; ESP = Espanha.

A associação multivariada entre a pontuação obtida no escore de adesão a dieta mediterrânea e os parâmetros bioquímicos (tabela 11), demonstrou que a pontuação está associada ao valor de LDL-C ajustado para variáveis clínicas, sócio demográficas e ingestão calórica ( $\beta = -0,08$ , IC 95% -0,15 - -0,02) e também quando ajustado para ingestão de ácidos graxos ( $\beta = -0,07$ , IC 95% -0,13 - -0,02). As pontuações 7-8 pontos e  $\geq 9$  pontos que refletem adesão moderada e forte a dieta mediterrânea não estiveram associadas ao valor do LDL-C. A pontuação de adesão à dieta mediterrânea também foi associada a ApoB nos modelos ajustados para calorias e ácidos graxos ( $\beta = -0,14$ , IC 95% -0,17 - -0,10 e  $\beta = -0,12$ , IC 95% -0,17 - -0,07). Ao comparar as categorias de pontuação, aqueles com 7-8 pontos não apresentaram associação com a ApoB em nenhum dos modelos, e na categoria  $\geq 9$  pontos, há associação negativa independente do consumo de calorias ( $\beta = -0,51$ , IC 95% -1,00 - -0,02) e de ácidos graxos ( $\beta = -0,48$ , IC 95% -0,94 - -0,01) (tabela 11).

Em relação a associação da pontuação com a PCR-us, foi observada associação significativa e inversa independente da ingestão calórica ( $\beta = -0,09$ , IC 95% -0,12 - -0,06) e da ingestão de ácidos graxos ( $\beta = -0,08$ , IC 95% -0,10 - -0,05). Não foi observada associação com a categoria de adesão moderada à dieta mediterrânea, mas sim com a forte adesão, independente do consumo de calorias ( $\beta = -0,30$ , IC 95% -0,48 - -0,12) e de ácidos graxos ( $\beta = -0,27$ , IC 95% -0,35 - -0,18) (tabela 11).



**Tabela 11 – Associação multivariada entre adesão à dieta Mediterrânea e parâmetros bioquímicos**

	Modelo 1			Modelo 2		
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC 95%	p
<b>LDL-C (n=190)</b>						
+1 ponto (contínuo)	-0,08	-0,15 - -0,02	0,015	-0,07	-0,13 - -0,02	0,005
7-8 pontos	-0,21	-0,72 - 0,30	0,411	-0,14	-0,65 - 0,38	0,606
≥ 9 pontos	-0,30	-0,77 - 0,17	0,210	0,28	-0,66 - 0,10	0,152
<b>ApoB (n=190)</b>						
+1 ponto (contínuo)	-0,14	-0,17 - -0,10	<0,001	-0,12	-0,17 - -0,07	<0,001
7-8 pontos	-0,32	-0,76 - 0,12	0,156	-0,23	-0,78 - 0,31	0,404
≥ 9 pontos	-0,51	-1,00 - -0,02	0,040	-0,48	-0,94 - -0,01	0,044
<b>PCR-us (n=182)</b>						
+1 ponto (contínuo)	-0,09	-0,12 - -0,06	<0,001	-0,08	-0,10 - -0,05	<0,001
7-8 pontos	-0,09	-0,24 - 0,4	0,167	-0,01	-0,11 - -0,08	0,770
≥ 9 pontos	-0,30	-0,48 - -0,12	0,001	-0,27	-0,35 - -0,18	<0,001

Modelo 1: regressão linear ajustada para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica.

Modelo 2: regressão linear ajustada para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão de ácidos graxos.

Diferenças significativas consideradas  $p < 0,05$ .

Legenda: ApoB = apolipoproteína B; LDL-C = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível.

## 6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a comparar aspectos nutricionais de indivíduos com HF de países diferentes. Diferenças significativas foram encontradas no perfil de DCAP, intensidade da dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau e ingestão de nutrientes entre indivíduos com HF do BR e da ESP.

O consumo de macro e micronutrientes e a adesão a dieta mediterrânea foram associados de forma independente a biomarcadores de dislipidemia e inflamação após ajuste para diferenças entre os grupos.

### 6.1 Diferenças no perfil de risco de DCAP

Os indivíduos do BR tinham um perfil de risco de DCAP mais grave que os da ESP, e isso pode ser atribuído em parte às diferenças entre os programas de rastreamento em cascata Hipercol Brasil e SAFEHEART. No primeiro, a maioria dos indivíduos foi recrutada inicialmente em um hospital terciário, onde são tratados pacientes com maior risco e mais graves de DCAP, enquanto no segundo a maioria dos indivíduos foi identificada nos serviços de atenção primária<sup>33,100</sup>. Além disso, possíveis deficiências nos modelos de atenção à HF nos países em desenvolvimento, como disponibilidade sub ótima de terapias hipolipemiantes não baseadas em estatinas, como mostrado recentemente<sup>16</sup>, também podem explicar os resultados.

## 6.2 Diferenças no consumo alimentar entre BR e ESP

Houve diferenças marcantes na dieta entre os indivíduos com HF do BR e da ESP. Os indivíduos do BR consumiram mais calorias, proteínas, carboidratos, AGT e colesterol dietético do que os da ESP, apesar de consumirem em média <10% das calorias de AGS, conforme recomendado pelas diretrizes<sup>15,17</sup>. Por outro lado, ESP consumiu maiores quantidades de fibras, AGS, AGP e AGM e menos carboidratos, um padrão típico de uma dieta mediterrânea.

O consumo elevado de gorduras na ESP coincide com os valores observados em estudo recente com maior número de indivíduos da mesma coorte de HF: 36% do valor calórico total de gorduras totais, 12% de AGS, 8% de AGP e 20% de AGM. Nesse estudo, além do alto consumo de gorduras, os indivíduos com HF apresentaram maior adesão à dieta mediterrânea quando comparados aos seus familiares não afetados<sup>100</sup>. Embora não exista informação prévia sobre a ingestão alimentar de indivíduos brasileiros com HF, o consumo observado se assemelha ao do Estudo Prospectivo de Epidemiologia Urbana Rural (PURE) na América do Sul: carboidratos (57,6%), proteínas (17,5%), gorduras totais (25,2 %), AGS (8,9%), AGP (4,4%) e AGM (9,0%)<sup>115</sup>. No entanto, nos indivíduos com HF do BR apresentaram redução ainda maior no consumo de AGS. Provavelmente, isso reflete um exagero do aconselhamento sobre dieta recebido por parte dos participantes do estudo que pode ter gerado uma restrição excessiva do total de gorduras.

### 6.3 Associação dos macronutrientes com biomarcadores de dislipidemia

Os componentes da dieta foram associados a biomarcadores lipídicos e de inflamação, independentemente de fatores de confusão, como gravidade dos defeitos de *LDLR*, IMC e diferenças no uso de terapias hipolipemiantes eficazes que podem modificar as concentrações de LDL-C, ApoB e PCR-us<sup>116,117</sup>. Foi observada associação inversa entre LDL-C e consumo de fibra, AGM e AGP. No entanto, o consumo de AGS por si só não foi associado as concentrações de LDL-C e ApoB, apesar de suas proporções em relação as gorduras insaturadas terem sido. Isso é consistente com as evidências de que os efeitos da redução da ingestão de AGS por substituição de uma mistura de AGP-cis ou AGM-cis foram mais favoráveis no perfil de lipoproteína sérica do que a substituição de AGS por uma mistura de carboidratos<sup>48,49</sup>. O presente estudo reforça as recomendações de que as gorduras alimentares em geral não devem ser restringidas para indivíduos com HF, mas devem estar presentes em proporções adequadas para diminuir o LDL-C e a ApoB<sup>13,118</sup>.

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, 13 indivíduos com HF, com tratamento descontinuado por pelo menos 4 semanas anteriores ao estudo e 14 indivíduos normolipidêmicos, receberam duas refeições, cada uma com 60 g de AG, sendo AGS ou AG ômega-6 (ambos perfaziam aproximadamente 40% do VCT). A ingestão de AGS comparada a de AG ômega-6 induziu mudanças na expressão gênica, incluindo redução na expressão do *LDLR* e aumento na expressão de *ABCA1/G1*, possivelmente explicando o efeito do AGS sobre a colesterolemia<sup>119</sup>.

Recomenda-se consumo reduzido de colesterol dietético e AGT para diminuir o LDL-C<sup>120</sup>, apesar do impacto do colesterol dietético na determinação da LDL-C e ApoB e consequente risco de DCAP ser, no entanto, discutível<sup>62,121,122</sup>. O colesterol dietético pode aumentar o LDL-C e a ApoB, reduzindo a expressão do LDLR. No entanto, esse efeito é modulado pela absorção, síntese e excreção de colesterol, que variam de indivíduo para indivíduo<sup>123</sup>. Neste estudo, foi encontrada associação positiva independente entre consumo de colesterol dietético e as concentrações de LDL-C e ApoB, reforçando as recomendações para restringir seu consumo<sup>15,124</sup> e corroborando os resultados de intervenções que reduzem a absorção de colesterol dietético com impacto positivo no LDL-C e ApoB em indivíduos com HF<sup>13,125</sup>.

Além disso, o consumo de AGT foi diretamente associado a LDL-C e tendeu positivamente aos níveis de ApoB. No entanto, quando comparado com outras gorduras, o impacto do AGT na LDL-C e na ApoB foi proporcionalmente menor.

O consumo de fibras e proteínas teve efeitos opostos sobre LDL-C e ApoB. De fato, recomenda-se uma dieta rica em fibras para prevenir a DCAP, pois esse nutriente pode reduzir as lipoproteínas pró-aterogênicas<sup>66</sup> e possivelmente ajuda a explicar o perfil lipídico mais favorável dos indivíduos da ESP que consumiam mais fibras que os do BR. Evidências recentes de populações não-HF sugerem que a ingestão geral mais alta de proteínas pode realmente elevar os níveis de LDL-C e ApoB de forma semelhante ao encontrado no presente estudo<sup>126</sup>. Apesar disso, da mesma forma que os AGT, o impacto foi menos pronunciado do que para os diferentes AG e para o colesterol dietético.

Em uma revisão sobre os efeitos de componentes da dieta sobre a ApoB foi observada que a dieta capaz de reduzir a ApoB é composta por 26–51% de carboidratos, 11–32% de proteínas e 26–46% de AG, sendo 10–27% AGM, 5–14% AGP e 7–13% AGS<sup>127</sup>, tais características de menor consumo de carboidratos e maior percentual do VCT oriundo de AG é coincidente com o padrão alimentar da ESP observado no presente estudo.

#### **6.4 Associação dos macronutrientes com inflamação de baixo grau**

Rahman et al. (2017)<sup>128</sup> mostraram que pacientes com HF apresentam maior carga inflamatória do que seus familiares não afetados. Nosso estudo sugere que fatores alimentares podem influenciar a inflamação de baixo grau, mesmo em uma doença em que a LDL-C desempenha um papel dominante<sup>8,17</sup> e na qual são utilizadas estatinas com efeitos anti-inflamatórios<sup>129</sup>. De fato, carboidratos e AGT tiveram associação direta com a PCR-us, enquanto outras gorduras e fibras tiveram efeito inverso. Anteriormente, estudos mostraram que dietas com carga glicêmica elevada se associaram a concentrações mais altas de PCR-us<sup>130,131</sup>. Os carboidratos podem aumentar a transcrição de genes que regulam a inflamação, e isso também pode ser o caso na HF. Por outro lado, neste estudo, as gorduras, exceto os AGT, foram associadas a um efeito oposto. De fato, o consumo de AGT tem sido associado a níveis mais altos de PCR-us, enquanto os AGP e o azeite de oliva, que é rico em AGM, um componente predominante da dieta mediterrânea, têm associação inversa em estudos transversais e intervencionistas de curto prazo<sup>132,133</sup>.

Neste estudo foi encontrada associação negativa entre AGS e PCR-us, porém a associação do consumo de AGS com a inflamação ainda é discutível<sup>134-136</sup>. Estudos em indivíduos japoneses, italianos e norte-americanos sugerem efeitos neutros ou elevadores do AGS sobre a PCR-us<sup>134,135</sup>. No entanto, isso pode variar considerando a dieta basal e a presença ou não de comorbidades como a resistência à insulina<sup>136</sup>.

## **6.5 Diferenças na ingestão de micronutrientes**

Houve diferenças marcantes na dieta entre os indivíduos do BR e SP com HF. Ambos os países apresentaram consumo inferior ao recomendado para vitamina E e potássio<sup>137,138</sup>. O grupo BR não atingiu o valor recomendado de piridoxina e o grupo ESP não atingiu 320 mg recomendados para folato<sup>139</sup>. Considerando as diferentes recomendações por sexo, a mediana do consumo no Brasil não atinge a recomendação de vitamina A (500 µg para mulher e 625 µg para homens)<sup>140</sup>, e ambos os países não alcançaram a recomendação de magnésio para homens (350 mg)<sup>141</sup>.

Além de avaliar a adequação dos dois países em relação ao consumo de micronutrientes recomendado pelas diretrizes, observamos maior consumo da maioria dos micronutrientes no grupo ESP, o que pode refletir a qualidade da dieta mediterrânea, cujos benefícios foram estudados em vários desfechos em saúde, principalmente cardiovasculares<sup>142</sup>.

Dados do estudo Mediterranean Healthy Eating, Ageing, and Lifestyle (MEAL Study), realizado com amostra de 2.044 homens e mulheres com 18 anos de idade ou mais, residentes na Sicília, sul da Itália, mostram que

consumo da maioria dos micronutrientes foi muito próximo ao consumo identificado na população da ESP no presente estudo. Os micronutrientes que mais chamam atenção, com o maior consumo identificado na amostra do *MEAL Study* foram vitamina A (776,04 µg x 650,9 µg), folato (366,8 µg x 307,2 µg) e magnésio (372,9 mg x 301,4 mg). Por outro lado, no presente estudo, foi observado maior consumo de vitamina C (180,8 mg x 132,7 mg), niacina (37,7 mg x 20,8 mg), cobalamina (7,5 µg x 5,5 µg), cálcio (894,0 mg x 744,2 mg), ferro (22,9 mg x 14,4 mg) e selênio (127,1 µg x 93,9 µg)<sup>143</sup>.

O *Multiethnic Cohort study*, com dados coletados em Los Angeles e Havaí, EUA, em amostra de 215.000 homens e mulheres de 45 a 75 anos, incluindo latinos, encontrou maior concentração de biomarcadores circulantes de vitamina A e E em indivíduos com escores acima do tercil mais alto de adesão à dieta mediterrânea<sup>144</sup>, o que foi observado no presente estudo para a amostra da Espanha, conforme esperado devido a cultura alimentar.

## **6.6 Associação do consumo de micronutrientes com dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau**

Indivíduos com HF apresentam alto risco de DCAP<sup>1,2</sup>. A doença aterosclerótica é influenciada pelo acúmulo de lipoproteínas ricas em ApoB, mas principalmente pela peroxidação lipídica na parede celular, o que levará à produção local de espécies reativas de oxigênio, que atuam como mediadores no recrutamento de macrófagos, na proliferação e ativação celular e na modificação química de proteínas vasculares<sup>145</sup>. Embora o presente estudo não avalie o nível de LDL-C oxidada, hipotetizamos que a concentração de



micronutrientes na dieta é considerada um fator que pode agravar o risco de indivíduos com HF.

No presente estudo, verificou-se associação inversa entre LDL-C e ApoB com vitamina E e ferro em todos os modelos. A vitamina E, sendo considerada o principal antioxidante natural, pode causar proteção contra o desenvolvimento da aterosclerose, por mecanismos como a redução da oxidação do LDL-C<sup>146</sup>. Num estudo com 80 hamsters FIB Golden Syrian, do sexo masculino, com 7 semanas de idade, divididos em 4 grupos (dieta controle, dieta controle + chá preto 0,625%, dieta controle + chá preto 0,625%, dieta controle + acetato de tocoferol 0,044%), aqueles alimentados com dieta adicionada de vitamina E apresentaram concentrações plasmáticas de LDL-C mais baixas (-18%,  $p < 0,007$ ; -17%,  $p < 0,02$ ; e -24%,  $p < 0,0001$ ; respectivamente)<sup>147</sup>.

Não foram encontrados na literatura estudos que relacionassem consumo de ferro com LDL-C e ApoB. Wolide et al. (2017)<sup>148</sup> fizeram uma análise bioquímica de 214 pacientes diabéticos tipo 2 no Hospital Especializado da Universidade de Jimma, Etiópia, para verificar a associação de oligoelementos e perfil lipídico. Os autores observaram correlação negativa do ferro com o colesterol total.

Magnésio e selênio também foram inversamente associados ao LDL-C em todos os modelos testados. Wolide et al. (2017)<sup>148</sup>, observaram correlação negativa e significativa entre o nível sérico de magnésio e o perfil lipídico, CT e LDL-C. Apesar disso, os dados da literatura não são consistentes nesse sentido. Os resultados de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, a fim de avaliar o efeito da suplementação oral de magnésio no perfil lipídico de

indivíduos diabéticos e não diabéticos, indicaram que a suplementação de magnésio não apresentou efeitos significativos sobre o perfil lipídico<sup>149</sup>.

Há na literatura estudos que avaliaram os níveis séricos de selênio com achados contrários aos do presente estudo. Dados transversais, incluindo níveis séricos de selênio, concentrações lipídicas e outros índices relacionados de 8.198 indivíduos vivendo em região rural da China, por meio de regressões multivariadas, revelaram que as concentrações de selênio estavam positivamente correlacionadas com o LDL-C ( $p < 0,001$ )<sup>150</sup>. Em amostra de 372 voluntários de funcionários de hospitais da Espanha, o selênio sérico mais alto foi positivamente correlacionado ao LDL-C ( $r=0,306$ ,  $p < 0,01$ )<sup>151</sup>.

A vitamina A e a niacina também foram inversamente associadas a ApoB em todos os modelos. Quarenta e oito pacientes de 7 a 20 anos de idade com pelo menos 2 anos de história de diabetes mellitus tipo 1, sem qualquer alteração metabólica ou mudança da dose de insulina durante o estudo, participaram de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, por 12 semanas. Após a suplementação de zinco e vitamina A (10 mg de zinco elementar por dia e metade de um comprimido de 25.000 UI de vitamina A a cada dois dias), houve uma diminuição significativa da ApoB ( $p < 0,0001$ )<sup>152</sup>.

A niacina acelera a degradação intracelular pós-traducional hepática da ApoB, reduzindo seletivamente a síntese de triglicerídeos (inibindo a síntese de ácidos graxos e a esterificação de ácidos graxos para produzir triglicerídeos) sem afetar o processamento da ApoB intracelular mediada por protease, resultando em menor secreção de ApoB e, portanto, níveis circulantes mais baixos das lipoproteínas aterogênicas<sup>153</sup>.

Observa-se que muitas associações entre nutrientes e LDL-C e ApoB foram significativas nos modelos 1, 2 e 3, mas perderam significância no modelo 4, que inclui a quantidade de gordura consumida. São elas: vitamina A (RE), piridoxina e folato para LDL-C; tiamina, magnésio e selênio para ApoB e potássio para ambos. Isso pode ser devido à maior influência que a gordura exerce sobre as lipoproteínas plasmáticas<sup>9</sup>.

Dados sobre o consumo alimentar de brasileiros apontam que a dieta com maior teor de alimentos ultra processados apresenta menor densidade de micronutrientes além de maior desequilíbrio de macronutrientes<sup>154</sup>. Portanto, podemos inferir que a associação observada entre os micronutrientes e as frações lipídicas estudadas no presente estudo reflete a qualidade geral da dieta associada a perfis bioquímicos desfavoráveis.

Em uma coorte de 105.159 participantes com idade mínima de 18 anos, durante um acompanhamento médio de 5,2 anos, a ingestão de alimentos ultra processados foi associada a maior risco de DCV geral (1.409 casos; HR 1,12 IC 95% 1,05 - 1,20)<sup>155</sup>. Os teores inadequados de açúcar, gordura e sódio dos alimentos ultra processados são bem conhecidos, mas deve-se notar também que a baixa qualidade da dieta relacionada ao consumo desse tipo de alimento pode levar a menor concentração de micronutrientes e compostos antioxidantes que podem desempenham um papel no desenvolvimento de risco cardiovascular, como o processo aterosclerótico.

Para estudar o efeito da dieta mediterrânea na capacidade antioxidante total (CAT), uma amostra aleatória de 1.514 homens e 1.528 mulheres com idades entre 18 e 89 anos e da região de Attica na Grécia foi selecionada. A CAT foi correlacionada positivamente com o escore da dieta

mediterrânea. Os participantes no tercil mais alto do escore da dieta apresentaram, em média, níveis de CAT 11% mais altos do que os participantes no tercil mais baixo, mesmo após o ajuste para fatores de confusão relevantes ( $p < 0,01$ ). Por outro lado, os participantes no tercil mais alto do escore da dieta apresentaram, em média, 19% menor concentração de LDL-C do que os participantes no tercil mais baixo ( $p < 0,01$ )<sup>156</sup>.

Nem todos os resultados são concordantes, uma meta-análise aleatória controlada, realizada por Bleys et al. (2006)<sup>157</sup>, não encontrou efeito protetor na progressão da aterosclerose avaliada pela angioplastia com o uso de antioxidantes (vitaminas E e C, caroteno ou selênio) e vitaminas B (folato, piridoxina e cobalamina). Cabe ressaltar que a densidade de micronutrientes na dieta pode exercer efeito diferenciado da suplementação, uma vez que os nutrientes exercem efeitos sinérgicos<sup>156</sup>.

As associações observadas entre PCR-us e muitos micronutrientes, dentre os quais vários com ação antioxidante (vitamina E, cobalamina e selênio em todos os modelos, e tiamina, riboflavina, niacina, folato, cálcio e fósforo, exceto no modelo 4), levam a pensar sobre o papel conjunto desses nutrientes na ação anti-inflamatória e mecanismos anti-oxidativos relacionados à proteção contra a aterosclerose. É relatado que o aumento da atividade da glutathione-1 peroxidase reduz o risco de DCV. A enzima catalase inativa a enzima superóxido dismutase que atua sobre as espécies reativas de oxigênio, regulando a disponibilidade de óxido nítrico e selênio, aumentando a atividade da glutathione peroxidase e promovendo a proteção cardiovascular<sup>158</sup>.

Um estudo realizado com 50 voluntários idosos de Thessaly (Grécia) encontrou maior ingestão de vitaminas A, C e E entre os idosos que

apresentaram níveis mais baixos de PCR-us (<1 mg/ L) em comparação com pacientes idosos com níveis mais elevados de PCR-us<sup>159</sup>.

Cento e vinte adultos saudáveis (40-70 anos) foram recrutados para um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, por 8 semanas. O grupo intervenção (n=60) recebeu suplementação multivitamínica multimineral e de fitonutrientes (VMP). A amostra VMP fornece os seguintes micronutrientes diariamente: 14 vitaminas (800 µg vit A; 5,0 µg vit D; 16 mg vit E; 55 µg vit K; 2,0 mg vit B1; 2,4 mg vit B2; 3,0 mg vit B6; 2,0 µg vit B12; 180 mg de vit C; 26 mg de niacina; 60 µg de biotina; 3,0 mg de caroteno; 400 µg de folato e 10 mg de ácido pantotênico), minerais (471 mg de cálcio; 5,0 mg de ferro; 37,5 µg de iodo; 6 mg de zinco; 0,75 mg cobre; 1 mg de manganês; 55 mg de magnésio; 25 µg de cromo e 50 µg de selênio) e um comprimido de fitonutrientes. A suplementação de 8 semanas não resultou em redução da PCR-us e da LDL oxidada, apenas reduziu a homocisteína ( $-3,97 \pm 10,09 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,031$ )<sup>160</sup>.

As associações observadas no presente estudo levam ao entendimento de que a dieta espanhola típica dieta do Mediterrâneo com maior densidade de micronutrientes, reflete na associação destes com marcadores de dislipidemia e inflamatórios.

Observa-se que alguns nutrientes apresentam associação com os marcadores bioquímicos avaliados neste estudo em apenas alguns dos modelos. A discussão sobre esses achados não foi aprofundada, porque provavelmente são resultados meramente estatísticos, que perdem a plausibilidade e a extrapolação biológica. O interesse é em que os dados do presente estudo embasem recomendações alimentares, encontrando

associações consistentes e persistentes, independentemente do valor calórico e da quantidade consumida de todos os macronutrientes.

Por outro lado, apesar dos ajustes, algumas associações são inesperadas, por exemplo: associação positiva entre PCR-us e potássio ( $\beta = 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), magnésio ( $\beta = 0,04$ ,  $p < 0,001$ ) e zinco ( $\beta = 0,09$ ,  $p < 0,001$ ), todas no modelo 4. O fato de o maior consumo observado desses minerais no grupo BR, embora sem diferença significativa, com as maiores concentrações de biomarcadores avaliados neste estudo, pode limitar tais interpretações.

### **6.7 Adesão à Dieta Mediterrânea**

No presente estudo a maior adesão à dieta mediterrânea foi observada no grupo ESP. Tal fato era esperado devido a dieta mediterrânea ser um padrão alimentar culturalmente praticado em países que estão próximos ao mar mediterrâneo. Apesar disso o estudo de León-Muñoz et al. (2012)<sup>161</sup>, desenvolvido com amostra representativa da população da Espanha ( $n=11.742$ ), aponta que esse padrão alimentar tem sido menos praticado. A dieta de apenas 12% (IC 95% 11,3-12,7%) do grupo estudado estava de acordo com a adesão a dieta mediterrânea (escore  $\geq 9$  pontos) e 46% (IC 95% 44,7-47,7%) aderiam parcialmente (escore  $\geq 7$  pontos). A menor adesão a esse padrão alimentar foi associada a idade mais jovem, menor escolaridade e substituição por padrões ocidentais menos saudáveis.

Um estudo com amostra da mesma coorte do estudo SAFEHEART mostrou que os 2.736 indivíduos com HF apresentavam maior adesão ao padrão mediterrâneo do que os seus familiares não afetados<sup>100</sup>. O escore

médio observado foi de  $6,1 \pm 1,8$  para os homens e  $6,4 \pm 1,7$  para as mulheres. No presente estudo a mediana do escore de adesão a dieta mediterrânea foi 7 (IIQ 6-9) para o grupo ESP, um pouco acima do observado por Arroyo-Olivares et al., 2019.

No presente estudo 35,7% do grupo ESP apresentaram escore de adesão moderada (7-8 pontos) e 37,8% adesão forte ( $\geq 9$  pontos), no estudo de Arroyo-Olivares et al., 2019 esses percentuais foram mais baixos, respectivamente, 31,8% e 10,2% para homens, e 35,7% e 12,5% para mulheres.

Em um estudo com amostra representativa de adultos da Comunidade Valenciana, Espanha (n= 2.728), também utilizando escore de adesão de 14 pontos, 71,30% apresentou adesão moderada e 18,2% apresentou adesão forte<sup>162</sup>. Pode-se especular que o grande número de indivíduos que apresenta adesão moderada e forte, refletem a característica local de manutenção dos hábitos alimentares mediterrâneos. Por outro lado, os indivíduos com HF da coorte do SAFEHEART incluídos no presente estudo apresentaram maior prevalência na classificação e forte adesão (37,8%), o que pode refletir maior influência de orientações alimentares que esses indivíduos recebam por profissionais de saúde, uma vez que se tratam e indivíduos com HF que seguem tratamento da dislipidemia.

De forma controversa, a prevalência de adesão forte no presente estudo foi também maior do que a prevalência dessa mesma categoria no estudo de Arroyo-Olivares et al.<sup>100</sup> (10,2% para homens e 12,5% para mulheres), que foi conduzido também em amostra do SAFEHEART. O que pode explicar esse dado é que na amostra maior incluída no estudo de Arroyo-

Olivares et al. (n=2.736), foram incluídos indivíduos avaliados desde o início do SAFEHEART. Para selecionar a amostra do SAFEHEART que foi comparada aos indivíduos do grupo BR no presente estudo, foram escolhidos sempre que possível no pareamento indivíduos da mesma época de avaliação, considerando que a alimentação muda conforme a época em todas as partes do mundo. Assim, os indivíduos avaliados mais recentemente, tanto no BR quanto na ESP, podem ter recebido mais orientações alimentares, fruto da evolução da atenção médica ao tratamento da HF.

Cano-Ibanez et al. (2019)<sup>163</sup>, mediram as mudanças na composição de nutrientes após um ano de adesão à dieta mediterrânea. O estudo foi conduzido com 5.777 homens e mulheres participantes do estudo PREDIMED-Plus. Após um ano de adesão à dieta mediterrânea, houve aumento na densidade dos micronutrientes e redução de carboidratos (-9%), de AGS (-10,4%) e das calorias ingeridas (-6,3%). No presente estudo, o grupo ESP que apresenta maior adesão à dieta mediterrânea, apresentou maior consumo de diversos micronutrientes coincidentes com o estudo de Cano-Ibanez et al.<sup>163</sup>, vitamina A, vitamina E, piridoxina, cobalamina, ferro e selênio. A redução de carboidratos e calorias também pode ser relacionada aos menores valores observados no grupo ESP no presente estudo. Apesar de ao longo de 1 ano ter havido diminuição do consumo total de AGS, o consumo total de gordura aumentou (10,1%), refletindo mais uma similaridade com o padrão de macronutrientes observado no grupo ESP no presente estudo, que apesar de maior consumo de AGS, apresentam principalmente alto consumo de AGI.

Era esperada no presente estudo que a maioria do grupo BR estivesse concentrada da pontuação referente a baixa adesão a dieta mediterrânea, 0 a 6



pontos (n=77, 83,7%), por não se tratar de hábito cultural dessa população. Além disso, a adesão a dieta mediterrânea é associada ao estilo de vida, preocupação ambiental, renda e escolaridade<sup>164</sup>.

A existência de diferentes escores propostos para medir adesão a dieta mediterrânea na literatura dificulta maiores comparações<sup>97,111,165</sup>.

A associação da dieta mediterrânea com a proteção cardiovascular parece refletir a boa qualidade da dieta que poderia também ser avaliada por outros índices. Kuczmariski et al. (2019)<sup>166</sup>, em estudo com amostra de 1.314 indivíduos realizado nos EUA, investigaram a relação entre diversidade alimentar e risco cardiovascular em 10 anos. Para calcular o escore de diversidade da dieta, os pesquisadores levaram em consideração a diversidade de alimentos considerados saudáveis e os que deveriam ter consumo controlado ou excluído, como gorduras sólidas, açúcares adicionados e grupos de alimentos como bebidas alcoólicas e carnes processadas. A maior diversidade e qualidade da dieta foi associada a menor risco de doença aterosclerótica ( $\beta = -0,127 \pm 0.022$ ,  $p < 0,001$ ).

Apesar do tradicional padrão alimentar mediterrâneo estar mais presente no grupo da ESP neste estudo, cabe ressaltar que mudanças oriundas da mudança de estilo de vida no mundo todo podem estar afetando o que se come e como se come nas regiões mediterrâneas<sup>94</sup>. Isso pode ser uma explicação para o fato de em meio a tantas evidências científicas, o efeito da dieta mediterrânea sobre a proteção cardiovascular ainda ser considerado incerto por alguns grupos de pesquisa<sup>167,168</sup>.

Tendo em vista essas mudanças observadas no estilo de vida das diferentes população, é desejável que os governos se comprometam a

empreender ações de saúde pública que preservem os padrões alimentares e a diversidade de alimentos e dietas, não apenas pelos benefícios à saúde que poderiam ser fornecidos a curto e longo prazo, mas também, pela preservação da cultura alimentar<sup>169</sup>.

### **6.8 Associação da adesão à dieta mediterrânea com marcadores de dislipidemia**

A dieta mediterrânea é associada em diversos estudos à menor incidência de eventos e mortalidade cardiovascular<sup>92,97,98</sup>. No presente estudo o aumento da pontuação de adesão a dieta mediterrânea esteve associado negativamente ao LDL-C ajustado para variáveis clínicas, sócio demográficas, tratamento farmacológico e ingestão calórica e de ácidos graxos.

Dados de 3.775 adultos participantes do *Hellenic National Nutrition and Health Survey* (HNNHS), mostraram que o maior escore de adesão a dieta mediterrânea foi associado com menores de valores de LDL-C (-6,39 mg/dl; IC 95% -12,60 - 0,17)<sup>170</sup>.

Os resultados obtidos com análise do padrão alimentar por meio de escore parecem se repetir com outras formas de avaliação. O estudo de Karageorgou et al. (2019)<sup>171</sup> identificaram os padrões alimentares derivando-os por análise de componentes principais. O padrão alimentar nomeado como tradicional, que era característico de dieta mediterrânea, apresentou associação inversa com a presença de doenças cardiovasculares.

Estruch et al, em 2006<sup>97</sup>, em amostra do estudo PREDIMED verificaram que intervenção com dieta mediterrânea suplementada de azeite de oliva

(n=257) e de oleaginosas (n=257) apresentaram redução do LDL-C, de 5,8 mg/dL (IC 95% -9,8 a -1,8) e -3,80 mg/dL (IC 95% -7,30 a -0,39), respectivamente.

No estudo de Doménech et al. (2015)<sup>172</sup>, também com amostra do PREDIMED, indivíduos que receberam intervenção de dieta mediterrânea suplementada de azeite de oliva (n=78) e de oleaginosas (n=82) apresentaram redução da LDL-C, -6,5 mg/dL (IC 95% -11,5 a -1,6) e -11,3 mg/dL (IC 95% -15,9 a -6,6), respectivamente, porém, não houve diferença estatística na comparação com o grupo controle que reduziu -5,8 mg/dL (IC 95% -10,5 a -1,2), p=0,211.

Um ensaio clínico controlado comparou dieta rica em AGS, dieta rica em AGM e dieta mediterrânea por 8 semanas, em 47 indivíduos com síndrome metabólica e verificou que tanto a dieta rica em AGM e a dieta mediterrânea reduziram as mesmas frações de LDL e adicionalmente o padrão mediterrâneo levou à redução de subclasses de VLDL e de triglicerídeos séricos<sup>173</sup>.

Apesar dessas associações descritas na literatura, um estudo transversal com 1.290 participantes da coorte do *Aragon Workers Health Study* não observou variação do LDL-C segundo os quintis de adesão a dieta mediterrânea<sup>174</sup>.

No presente estudo além da associação inversa observada entre adesão à dieta mediterrânea e LDL-C, a mesma associação foi vista com ApoB nos modelos ajustados para calorias e ácidos graxos. Indivíduos com  $\geq 9$  pontos apresentaram associação negativa com a ApoB independente do consumo de calorias e de lipídios.

Apesar de não serem encontrados na literatura estudos que avaliaram a adesão à dieta mediterrânea que a tenham associado com esse biomarcador, é sabido que dentre os fatores capazes de reduzir os níveis de ApoB estão dietas compostas por 26–51 % de carboidratos, 26–46 % de ácidos graxos, 11–32 % de proteína, 10–27 % de AGM, 5–14 % de AGP e 7–13 % de AGS, além de alto consumo de ômega 3, fitosteróis e oleaginosas, composição característica da dieta mediterrânea<sup>127</sup>.

O fato de a dieta mediterrânea estar associada a menor incidência de eventos cardiovasculares e também de mortalidade por essa causa, mas nem sempre estar diretamente associada com fatores de risco desses eventos, como marcadores bioquímicos, pode ser explicada pela teoria do “paradoxo da dieta mediterrânea”. O efeito benéfico da dieta mediterrânea pode ser proveniente do azeite de oliva, que é um alimento com presença marcante nesse tipo de dieta e que contém polifenóis antioxidantes, que em conjunto com outros componentes obtidos de forma sinérgica nesse padrão de dieta podem impactar em melhor perfil anti-inflamatório e da função endotelial, prevenindo a ocorrência de desfechos cardiovasculares mais duros, sem que a influência em fatores de risco tradicionais, como LDL-C e ApoB, possam ser percebidas<sup>175,176</sup>.

O presente estudo mostrou valores medianos de LDL-C, ApoB e PCR-us mais altos nos indivíduos que não utilizam azeite de oliva como gordura culinária principal, que não consomem  $\geq 3$  porções por semana de peixes ou frutos do mar, e que não utilizam preparações temperadas com soffrito  $\geq 2$  vezes por semana.

No estudo de Tani et al. (2019)<sup>177</sup> com homens japoneses, > 50 anos, a alta frequência de consumo de peixe (6 a 7 dias por semana), foi associada ao estilo de vida saudável e menores valores de colesterol não-HDL, mostrando que o consumo de peixes exerce efeito benéfico sobre a colesterolemia que pode ser explicado pela quantidade de AGP contida nos peixes.

O azeite de oliva, virgem e extra virgem, são símbolos da dieta mediterrânea. Uma das principais características do azeite de oliva é o alto teor de AGM e baixa concentração de AGS. Os fenóis do azeite incluem compostos simples (ácidos vanílico, gálico, cumárico, cafeico, tirosol e hidroxitirosol) e compostos complexos como os seco-iridoides (oleuropeína e ligstrosídeo), e as lignanas (1-acetoxipinoresinol e pinoresinol). Polifenóis no azeite virgem podem modular lipídios e seu metabolismo além de prevenir danos oxidativos que levem ao desenvolvimento de lesões cardiovasculares<sup>178</sup>.

Acredita-se que o azeite tenha grande importância nos benefícios causados pela dieta mediterrânea e isso parece ir além da sua composição de AG, gerando o “paradoxo espanhol”. O consumo de grandes quantidades de azeite impediria o aumento da atividade inflamatória e doenças cardiovasculares, efeitos adversos associados com uma menor atividade de stearoil-CoA dessaturase (SCD), ocasionado pelo aumento do consumo de AG e AGS<sup>175</sup>.

A SCD é uma enzima que catalisa a biossíntese de AGM a partir de ácidos graxos saturados. Os substratos preferenciais desta enzima são o ácido palmítico e o ácido esteárico, os quais esta enzima converte em ácido palmitoleico e ácido oleico, respectivamente<sup>175</sup>.

Além da composição benéfica do azeite de oliva, a utilização de azeite na culinária mediterrânea melhora a extração de compostos bioativos como polifenóis e carotenóides da matriz alimentar. A migração de polifenóis, como maringenina, ácido ferúlico e quercetina, compostos não detectados no azeite, para a fração oleosa durante a preparação sofrito pode aumentar sua bioacessibilidade e biodisponibilidade. Carotenóides do tomate também podem ser transferidos para a fração oleosa, devido à sua estrutura e solubilidade, e isso poderia melhorar sua biodisponibilidade. A presença desses compostos na fração oleosa após o processo de cozimento, indica estabilidade na matriz oleosa, evitando oxidação. Os efeitos benéficos da dieta mediterrânea podem ser devidos não apenas ao consumo de certos alimentos, mas também a técnicas culinárias como sofrito<sup>112,179</sup>.

A mediana de ApoB dos indivíduos que não consomem > 1 porção ao dia de manteiga, margarina ou creme foram maiores do a dos que não consumiam.

Voluntários de 50 a 75 anos, recrutados por meio de websites, receberam por 4 semanas 50 g diárias de cada um dos tipos de gorduras: azeite de oliva extra virgem, óleo de coco extra virgem ou manteiga sem sal. As concentrações de LDL-C aumentaram consideravelmente no grupo que recebeu manteiga, comparado com o grupo óleo de coco (+0,42; IC 95% 0,19 a 0,65 mmol/L;  $p < 0.0001$ ) e com o azeite de oliva (+0,38; IC 95% 0,16 a 0,60 mmol/L,  $p < 0.0001$ )<sup>180</sup>. A composição de AG desses tipos de gorduras alimentares, com alta concentração de AGS parece ser o que explica o efeito indesejado quando comparadas ao azeite, principal fonte de AGM<sup>127</sup>.

No presente estudo, foi observado valor mediano mais baixo de ApoB entre os indivíduos que consomem  $\geq 1$  porção por semana de oleaginosas. O consumo de oleaginosas (30–75 g/dia) está associado a redução dos níveis de ApoB<sup>127</sup>. Além disso, em um estudo com 6.060 adultos de uma população mediterrânea, os indivíduos que consumiam oleaginosas estavam menos propensos a não atingir a recomendação nutricional de micronutrientes e tinham maior adesão à dieta mediterrânea<sup>181</sup>.

A dieta mediterrânea possui diversos componentes que não apresentaram associação com os biomarcadores avaliados no presente estudo, um deles é o vinho, que vem sendo estudado sobre as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias dos seus compostos fenólicos, podendo reduzir a resistência à insulina e exercer um efeito benéfico ao diminuir o estresse oxidativo. Mecanismos diferentes estão envolvidos nos efeitos cardioprotetores do consumo moderado de vinho tinto: enquanto o álcool parece ser responsável por aumentar o HDL-C, o componente polifenólico pode desempenhar um papel fundamental na redução da incidência de diabetes mellitus tipo 2 e da oxidação do LDL-C<sup>182</sup>.

Em uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados foi verificado que o consumo moderado de vinho em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, resultou em diminuição dos níveis de CT<sup>183</sup>. Apesar disso, não foi observada associação do vinho com os biomarcadores avaliados no presente estudo, assim como com tipo e quantidade das carnes consumidas e ingestão diária de frutas, legumes e verduras.

## **6.9 Associação da adesão à dieta mediterrânea com inflamação de baixo grau**

O efeito anti-inflamatório promovido pela dieta mediterrânea não é totalmente compreendido. Os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes promovidos pelos polifenóis presentes no azeite virgem são os mais discutidos na literatura<sup>184</sup>.

Na revisão sistemática conduzida por Fernandes et al. (2020)<sup>185</sup>, o azeite somente apresentou associação negativa com os valores de PCR nos estudos que avaliaram o azeite dentro de um padrão de dieta mediterrânea, reforçando o efeito sinérgico dos nutrientes consumidos nos diferentes padrões alimentares.

No presente estudo foi observada associação significativa e inversa independente da ingestão calórica e de AG entre adesão a dieta mediterrânea e PCR-us, quando analisada como variável contínua e também na categoria de adesão forte ( $\geq 9$  pontos).

Os estudos na literatura são concordantes com esses achados. Espósito et al. (2004)<sup>186</sup>, identificaram em 90 pacientes, após 2 anos, seguindo a dieta mediterrânea, comparados aos pacientes que consumiram a dieta controle, que aqueles que consumiram a dieta de intervenção tiveram concentrações séricas reduzidas de PCR-us (-1,0 mg/L, IIQ - 1,7 a -0,3,  $p=0,01$ ).

No estudo de Thomazella et al., (2011)<sup>77</sup>, em uma intervenção realizada com homens de 45 a 65 anos, que comparou por 3 meses dieta mediterrânea ( $n=21$ ) e dieta restrita em gorduras (25 a 30% do VCT,  $n=19$ ), a PCR-us, apresentou redução no grupo que seguiu dieta mediterrânea, de 1,65



mg/L  $\pm$  1,50 para 1,07 mg/L  $\pm$  0,93, enquanto o grupo que seguiu dieta restrita em gorduras de 1,38 mg/L  $\pm$  1,07 para 2,07 mg/L  $\pm$  2,99, embora sem significância estatística nos dois grupos.

No estudo de Ahmad et al., (2018)<sup>187</sup>, realizado com 25.994 mulheres norte americanas, acompanhadas por 12 anos, aparentemente saudáveis, participantes do *Women's Health Study*, 10.140 mulheres apresentaram fraca adesão a dieta mediterrânea (0-3 pontos), 9.416 mulheres apresentaram adesão moderada (4-5 pontos) e 6.483 apresentaram forte adesão ( $\geq$  6 pontos). Apesar dos resultados do estudo terem mostrado redução do risco de eventos cardiovasculares em 23% e 28% para os grupos que apresentavam adesão moderada e forte à dieta mediterrânea, respectivamente, o LDL-C e a ApoB não foram associados com adesão a dieta mediterrânea, porém, a PCR-us foi diferente em relação aos níveis de adesão: fraca 2,1 mg/L (IIQ 0,8-4,5), moderada 2,0 mg/L (IIQ 0,8-4,3) e forte 1,8 mg/L (IIQ 0,8-4,0) ( $p < 0,001$ ).

Blaum et al., (2019)<sup>188</sup>, observaram em amostra com 1.014 indivíduos com DAC participantes do estudo INTERCATH, que a maior adesão a dieta mediterrânea comparada com menor adesão ( $\leq$  12 pontos, avaliados em um escore de 0 a 28 pontos), estava negativamente associada a PCR-us:  $\beta = 1,18$  (IC 95% 1,03 a 1,36). Além disso, a prevalência de menor adesão foi maior nos indivíduos com valores de PCR-us  $\geq$  2 mg/L, 46,4%, versus 37,1% nos com PCR-us  $<$  2 mg/L.

Em um estudo transversal realizado com 1.411 indivíduos da população geral da Espanha, utilizando também um escore de adesão à dieta mediterrânea de 14 pontos<sup>97</sup>, a pontuação do escore foi associada inversamente a PCR-us ( $\beta = -0,030$ , IC 95%  $-0,058$  a  $-0,001$ ). Os alimentos

que se associaram com os valores de PCR-us foram consumo diário de frutas ( $\geq 3$  porções/dia), legumes e verduras ( $\geq 3$  porções/dia), e  $< 1$  porção de manteiga/margarina por dia<sup>189</sup>.

Apesar dos resultados consistentes na maioria dos estudos, em um estudo transversal com 1.290 participantes da coorte do *Aragon Workers Health Study*, não foi observada variação significativa nos valores de PCR-us de acordo com o quintil de adesão a dieta mediterrânea<sup>174</sup>.

A mediana de PCR-us dos indivíduos que não consomem  $> 1$  porção ao dia de manteiga, margarina ou creme foram menores. Provavelmente isso se deve a composição de AG nesses tipos de gorduras, que apresentam maior associação com a inflamação<sup>135</sup>, e também, deve-se considerar que por se tratar de alimentos do mesmo grupo alimentar, o maior consumo desses tipos de gorduras pode ocorrer em pessoas que utilizam menor quantidade de azeite que apresenta associação oposta com a inflamação de baixo grau.

O efeito protetor atribuído ao azeite parece ser devido a limitação dos danos oxidativos e da inflamação, restaurando assim função endotelial e retardando o desenvolvimento aterogênico. Contudo, estudos de alta qualidade são necessários, a fim de validar as inúmeras propriedades biológicas desses compostos, isto é, se seus efeitos biológicos podem ser alcançados por meio da exposição alimentar normal ao azeite. Contudo, as evidências disponíveis sobre os efeitos protetores do azeite é abundante, o que permite cientificamente recomendar seu consumo como o principal tipo de gordura na dieta<sup>190</sup>.

O menor grau de inflamação pode ser extremamente benéfico aos indivíduos com HF, uma vez que a inflamação desempenha papel no processo

de aterogênese e esses indivíduos apresentam alto risco de DCAP. Em pacientes com HF, a redução do risco inflamatório parece ser mais difícil de obter do que em outros pacientes com risco cardiovascular aumentado, portanto, os indivíduos com HF poderiam se beneficiar para atenuar a carga aterosclerótica<sup>191</sup>, por meio do padrão alimentar com associação negativa com a inflamação de baixo grau demonstrado neste estudo.

### **6.10 Implicações e limitações clínicas**

Diferenças nos padrões alimentares e na ingestão nutricional de indivíduos do BR e da ESP foram independentemente associadas aos biomarcadores de dislipidemia e inflamação em uma doença genética como a HF. Ainda não foi determinado se isso influenciou as diferenças de gravidade da DCAP encontradas. O presente estudo se assemelha ao de Pimstone et al. (1998)<sup>10</sup>, no qual um fenótipo menos grave de HF, incluindo perfis lipídicos plasmáticos, foi observado em indivíduos que moram na China rural em comparação aos chineses que moram no Canadá, apesar de sofrerem variantes semelhantes. Também é especulado que fatores ambientais, como padrão alimentar, hábito tabagista, prática de atividade física, tenham influenciado o fenótipo leve descrito nos casos de três indivíduos portugueses com HF<sup>192</sup>.

Este estudo é inédito por investigar como as concentrações de macro e micronutrientes na dieta podem estar relacionadas ao perfil lipídico e inflamatório, refletindo a qualidade geral da dieta, objetivando ampliar o

entendimento das recomendações alimentares para indivíduos com esta doença.

A maioria dos estudos sobre aspectos nutricionais de indivíduos com HF encontrados na literatura são estudos de intervenção com suplementação de fitosteróis<sup>69-71</sup>, o que limita a comparação com os dados do presente estudo, que trata da comparação com a dieta habitual.

Este estudo possui várias limitações: i) Seu desenho transversal não permite mostrar causalidade, mas apenas associação; ii) Diferentes questionários nutricionais foram utilizados, no entanto, eles foram validados para cada população, considerando diferenças culturais e nutricionais entre Brasil e Espanha; iii) Houve diferenças nos métodos de determinação do LDL-C entre os países que foram minimizados pela determinação concomitante da ApoB. Além disso, HDL-C e triglicerídeos não foram determinados nos indivíduos BR, impedindo análises adicionais sobre a influência da dieta em todo o perfil lipídico.

Já era recomendado que o controle da dieta, incluindo redução de AGS e inclusão de fibras, poderia gerar benefícios adicionais aos indivíduos com HF, proporcionando redução do colesterol e benefícios à saúde<sup>193</sup>. Tais associações foram testadas em indivíduos com HF comprovada molecularmente no presente estudo, aumentando a evidência para que essas recomendações sejam aplicadas na prática clínica.

Como sugestão para melhorar a adesão de indivíduos com HF ao tratamento, Kinnear et al. (2019)<sup>194</sup>, recomendam que os benefícios da adesão ao estilo de vida recomendado devem ser revistos a cada consulta clínica. Nesse sentido, os resultados do presente estudo são de grande valia uma vez

que a adoção de padrão alimentar que apresentou associação mais benéfica com marcadores de dislipidemia e inflamação de baixo grau possa ser estimulado ao longo de todo tratamento.

Estudos longitudinais de intervenção, aplicados em indivíduos com HF, são necessários para confirmar as associações com componentes alimentares observadas no presente estudo.

## **7 CONCLUSÕES**

Houve diferenças marcantes nos padrões alimentares entre indivíduos com HF de ambos os países. Os macro e micronutrientes foram associados a dislipidemia e biomarcadores de inflamação de baixo grau. A forte adesão a uma dieta no estilo mediterrâneo associou-se de forma mais favorável com os biomarcadores avaliados do que uma restrição mais importante em AGS, como observado em pacientes do BR.

## 8 ANEXOS

**ANEXO A – Questionário sobre informações sócio demográficas, histórico médico e pessoal e tratamento – Hipercol Brasil****Questionário 1: Identificação, seguimento e avaliação de risco cardiovascular em coorte brasileira**

Num DNA: _____
Caso índice: ____ Familiar: ____ Nº da família: ____
Nome completo: _____
Data de nascimento: __/__/____ Gênero: __ masc __ Fem Estado Civil: _____
Etnia: Você se autodenomina:
( ) Branco ( ) pardo ( ) asiático ( ) indígena ( ) negro ( ) não informado
Nome da mãe: _____
Nome do Pai: _____
Endereço: _____
_____
Telefones: _____
Email: _____ Facebook: _____

Data de Preenchimento \_\_/\_\_/\_\_ Profissional que aplicou o questionário: \_\_\_\_\_

Forma de coleta: Tubo (Edta) ( ) Papel FTA ( ) Saliva ( )

- a. Cidade de nascimento \_\_\_\_\_
- b. Estado de nascimento \_\_\_\_\_

- c. Grau escolaridade: ( ) outros
- ( ) não sabe ler ou escrever
- ( ) sem estudos
- ( ) Ensino fundamental
- ( ) Ensino médio
- ( ) formação profissional
- ( ) Superior incompleto
- ( ) Superior completo
- d. Situação profissional:
- ( ) ativo empregado
- ( ) ativo desempregado
- ( ) inativo (estudante, aposentados, incapacitados de trabalhar, trabalhadores domésticos)

Estudo genético: \_\_\_\_\_

a) Exames bioquímicos atuais: data: \_\_\_\_\_

Col total: _____	TG: _____	HDL: _____	LDL: _____	PCR: _____
Apo A1: _____	ApoB: _____	Lp(a): _____	TSH: _____	Glicose: _____
TGO: _____	TGP: _____	CPK: _____	Leucócitos: _____	ácido úrico: _____

b) Exames basais (antes de tratamento – sem medicamento): data: \_\_\_\_\_

Col total: \_\_\_\_\_ TG: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_

c) Exames de colesterol (maiores dosagens encontradas durante o tratamento):

data: \_\_\_\_\_

Col total: \_\_\_\_\_ TG: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_\_

Nome do medicamento(s) e dosagem em uso na data do exame:

\_\_\_\_\_

### Exame físico

- Antropometria

Peso \_\_\_\_\_ Kg      Altura \_\_\_\_\_ cm

Cintura \_\_\_\_\_ cm      Quadril \_\_\_\_\_ cm

1ª medida: PAS \_\_\_\_\_ mmHg      PAD \_\_\_\_\_ mmHg

2ª medida: PAS \_\_\_\_\_ mmHg      PAD \_\_\_\_\_ mmHg

Frequência cardíaca: 1ª medida: FC \_\_\_\_\_ l/m

Arco corneano:       Sim       Não

Xantomas tendinosos:  Sim       Não

Xantelasma:       Sim       Não

Doença Coronariana Precoce: Sim ( ) Não ( )

\*Mulheres até 60 anos // Homens até 55 anos

### Histórico familiar

- Origem dos Avós maternos: \_\_\_\_\_
- Origem dos Avós paternos: \_\_\_\_\_

Histórico familiar de infarto do miocárdio em familiar de 1º grau com menos de 50 anos, ou primeiro grau com menos de 60 anos       Sim       Não



Familiares com colesterol total alto > 290mg/dl em adultos de 1º ou 2º grau ou > 260mg/dl em crianças 1º ou 2º grau.  Sim  Não

### Enfermidade cardiovascular

\*Verificar se alguma vez houve diagnóstico médico de uma das enfermidades abaixo

- Angina de peito (somente em caso de internação)

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Infarto agudo do miocárdio (IAM)

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Acidente cerebrovascular

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Acidente isquêmico transitório

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Doença vascular periférica

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Doença da válvula aórtica

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de episódios: \_\_\_\_ e ano do primeiro episódio: \_\_\_\_

- Alguma vez realizou cateterismo?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo o resultado foi:

- Desconhecido
- Enfermidade de um vaso (lesão significativa em uma das artérias coronárias principais)
- Enfermidade multivaso (lesão significativa >70% em pelo menos 2 de 3 artérias coronárias principais)
- Enfermidade de tronco (lesão >50%)
- Não sei

- Alguma vez realizou angioplastia e/ou stent coronário?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_

- Alguma vez realizou angioplastia e/ou stent carotídeo?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_

- Alguma vez teve as artérias coronárias operadas?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_\_

- Alguma vez teve as artérias de extremidades inferiores operadas ou aneurisma de aorta?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_\_

- Alguma vez teve as artérias carótidas operadas (endarterectomia carotídea)?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_\_

- Alguma vez realizou troca de válvula aórtica?

Sim  Não  Não sei

Em caso afirmativo indique o número de intervenções: \_\_\_\_\_ e ano da primeira intervenção: \_\_\_\_\_

### Lípides

- Mediu anteriormente o colesterol

Sim  Não  Não sei

- Qual valor de colesterol total possuía? \_\_\_\_\_mg/dl

(qual mais alto valor de colesterol que já teve?)

- Já teve diagnóstico médico de hiperlipidemia? (colesterol total elevado, Triglicérides elevado ou ambos)

Sim  Não  Não sei

- Que tipo?

Colesterol total elevado  Triglicérides elevado  Ambos  Não sei

- Já teve diagnóstico médico de hipercolesterolemia familiar?

Sim  Não  Não sei

-Ano de diagnóstico: \_\_\_\_\_

-Quem fez o diagnóstico: médico especialista  médico atenção primária

-Quem controla: médico especialista  médico atenção primária

- Foi orientado que fizesse controle dietético para hiperlipidemia?

Sim  Não  Não sei

- Segue as recomendações?

Sempre  Nunca  As vezes

- Recebe ou já recebeu tratamento farmacológico para o colesterol?

Sim  Não  Não sei

Ano de início: \_\_\_\_\_

- Se toma atualmente estatina, indique o ano de início: \_\_\_\_\_

- Se toma ezetrol (ezetimibe) atualmente, indique o ano de início: \_\_\_\_\_

- Parou de tomar a medicação alguma vez: Sim  Não

- Se sim, qual medicamento e dosagem? \_\_\_\_\_

- Se está sem medicamentos atualmente, faz quanto tempo? \_\_\_\_\_ (meses)

#### Diabetes mellitus:

- Tem/ já teve o diagnóstico médico de diabetes mellitus?

Sim  Não  Não sei

- Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Foi recomendado tratamento dietético para o diabetes?

Sim  Não  Não sei

- Segue as orientações?

Sempre  Nunca  às vezes

- Atualmente recebe tratamento farmacológico para diabetes?

Sim  Não  Não sei

#### Hipertensão arterial

- Tem/ já teve o diagnóstico médico de hipertensão arterial?

Sim  Não  Não sei

- Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Atualmente recebe tratamento farmacológico para HAS?

Sim  Não  Não sei

**Obesidade**

-Tem/ já teve o diagnóstico médico de sobrepeso ou obesidade?

Sim  Não  Não sei

-Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Atualmente recebe tratamento farmacológico para obesidade?

Sim  Não  Não sei

**Outras patologias relacionadas**

Tem/ já teve diagnóstico médico de alguma das patologias abaixo?

Hipotireoidismo	sim	não	Não sei
Hipertireoidismo	sim	não	Não sei
Insuficiência renal e/ou síndrome nefrótica	sim	não	Não sei
Hepatopatia crônica	sim	não	Não sei
Insuficiência cardíaca	sim	não	Não sei
Arritmia	sim	não	Não sei
Enfermidade psiquiátrica (depressão)	sim	não	Não sei
Enfermidade Alzheimer ou outra demência	sim	não	Não sei
Enfermidade inflamatória intestinal (Chron, colite ulcerosa)	sim	não	Não sei
Câncer	sim	não	Não sei

Em caso de câncer, se a resposta foi SIM, especifique a localização: \_\_\_\_\_

Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamento:  Quimioterapia  radioterapia  cirurgia

Evolução:  livre da enfermidade  em evolução  recidiva

**Somente para mulheres:**

- idade da menarca: \_\_\_\_\_ anos

- gestações: \_\_\_\_\_ c. partos: \_\_\_\_\_ d. abortos: \_\_\_\_\_

- com que idade teve a última menstruação: \_\_\_\_\_ anos

- atualmente utiliza algum tratamento hormonal (oral/ injetável)

Sim  Não  Não sei

- Desde quando utiliza: \_\_\_\_\_

- Já fez alguma vez densitometria óssea?

Sim  Não  Não sei

-Se resposta for SIM, houve diagnóstico de osteoporose? Não considerar osteopenia

Sim  Não  Não sei

- Já sofreu fratura óssea?

Sim  Não  Não sei

**Toma medicamento para o colesterol atualmente?**Sim  Não  data início: \_\_\_\_\_ local \_\_\_\_\_**Tratamento atual**

1. Rosuvastatina	Sim	Não	Não sei
5			
10			
20			
40			
2. Atorvastatina	Sim	Não	Não sei
10			
20			
40			
80			
3. Simvastatina	Sim	Não	Não sei
10			
20			
40			
80			
4. Lovastatina	Sim	Não	Não sei
10			
20			
40			
80			
5. Pravastatina	Sim	Não	Não sei
10			
20			
40			
6. Fluvastatina	Sim	Não	Não sei
20			
40			
80			
7. Ezetimibe	Sim	Não	Não sei
5			
10			
8. Resinas (unidades/dia)	Sim	Não	Não sei
9. Fenofibrato	Sim	Não	Não sei
145			
160			
200			
10. Gemfibrozilo	Sim	Não	Não sei
600			
900			
1200			

11. Bezafibrato		Sim	Não	Não sei
200				
400				
12. Ácido Nicotínico		Sim	Não	Não sei
1000				
2000				
13. LDL aferesis		Sim	Não	
14. AAS		Sim	Não	Não sei
100				
150				
300				
15. Clopidrogel		Sim	Não	Não sei
16. Sintrom		Sim	Não	Não sei
17. Betabloqueadores		Sim	Não	Não sei
18. Nitratos		Sim	Não	Não sei
19. Calcioantagonistas		Sim	Não	Não sei
20. IECAS		Sim	Não	Não sei
21. ARA II		Sim	Não	Não sei
22. Diuréticos tiazídicos		Sim	Não	Não sei
23. Diuréticos de ASA		Sim	Não	Não sei
24. Alfa-bloqueadores		Sim	Não	Não sei
25. Digitalicos		Sim	Não	Não sei
26. Insulina		Sim	Não	Não sei
27. Metformina		Sim	Não	Não sei
28. Sulfonilureas		Sim	Não	Não sei
29. Glitazonas		Sim	Não	Não sei
30. Glinidas		Sim	Não	Não sei
31. Orlistat		Sim	Não	Não sei
32. Sibutramina		Sim	Não	Não sei
33. Hormônios tireoidianos		Sim	Não	Não sei
34. Tratamento hormonal substitutivo		Sim	Não	Não sei
Especifique:				

### Hábitos de saúde: Tabagismo

-Fuma ou já fumou cigarros ou cachimbos?

Sim  Ex-fumante\*  nunca fumou

\*ex fumante aquele que não fumou no último ano.

-Se a resposta for afirmativa, especifique:

Fumante diário

Fumante ocasional

- Que idade tinha quando começou a fumar regularmente? \_\_\_\_\_ anos
- Quantos cigarros fuma ou fumava, ao dia, habitualmente? \_\_\_\_\_ cigarros
- Há quantos anos é/foi fumante habitual? \_\_\_\_\_ anos
- Se parou de fumar, com que idade parou? \_\_\_\_\_ anos

**Questionário da “London School of Hygiene and Tropical Medicine”.**

**Dor de esforço**

**-Já sentiu alguma vez dor no peito?** Sim  Não  (caso a resposta seja não, pular para infarto possível)

-Notou quando caminha depressa ou locais íngremes (encostas, montanhas, rampas)?

Sim  Não

-Notou ao caminhar normal ou em local plano? Sim  Não

-Se nota enquanto caminha, o que faz?

Para ou Caminha mais devagar  Continua

- Se para, o que acontece?

Se sente aliviado  Não se sente aliviado

- Quanto tempo demora para desaparecer o sintoma?

10 minutos  mais de 10 minutos

- Pode assinalar aonde dói?

No esterno (meio ou acima)

No esterno (abaixo da linha média)

Parte anterior esquerda do peito

No braço esquerdo

Outros

-Nota algo mais?

(relacionado a dor de esforço)

Sim  Não  Não sei

**Infarto possível**

- Notou alguma vez dor muito intensa na parte anterior do peito que durou mais que meia hora?

Sim  Não  Não sei

**Claudicação intermitente**

- Notou alguma dor em alguma parte das pernas ao caminhar?

Sim  Não  Não sei

- Já notou essa dor quando estava de pé quieto ou sentado?

Sim  Não  Não sei

- Em que região da perna nota a dor?

Na musculatura gemelar  Não inclui  Afeta alguma articulação

- Se afeta a musculatura, responder:

Aparece se caminha em encostas (subidas) ou depressa?

Sim  Não  Nunca subo encostas ou caminho depressa

Aparece se caminha no plano ou a passo normal?

Sim  Não  Não sei

A dor desaparece enquanto está caminhando?

Sim  Não  Não sei

O que faz se aparece enquanto está caminhando?

Paro e caminho mais devagar  Continuo

O que acontece de pára?

Alivia  Não Alivia

Em quanto tempo desaparece?

Menos de 10 minutos  mais de 10 minutos

#### **Atividade física (Questionário Internacional de Atividade Física)**

Ativ. Física vigorosa: atividades que requerem um esforço físico grande e produz uma respiração muito mais intensa que o normal

Ativ Física moderada: atividades que requerem um esforço moderado e produz respiração pouco mais intensa que o normal

Pensar em atividades físicas que durem ao menos 10 minutos.

- Nos últimos 7 dias, quantos dias realizou atividades físicas intensas, como levantar pesos, ativ aeróbica (bicicleta, por exemplo)?

\_\_\_\_\_ dias da semana \_\_\_\_\_ nenhum (passar para a seguinte)

Quanto tempo por dia? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- Nos últimos 7 dias quantos dias realizou atividade física moderada como carregar pesos leves, andar de bicicleta em terreno plano, tênis? Não incluir caminhar.

\_\_\_\_\_ dias da semana \_\_\_\_\_ nenhum (passar para a seguinte)

Quanto tempo faz por dia? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- Nos últimos 7 dias quantos dias caminhou ao menos 10 minutos? Por exemplo, caminhar do trabalho para casa, caminhada de um local a outro ou qualquer outra forma de caminhada que realize por ócio, desporto, exercício ou prazer.

\_\_\_\_\_ dias da semana \_\_\_\_\_ nenhum (passar para pergunta 4a)

Quanto tempo faz por dia? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos



A que ritmo caminha normalmente?

- Ritmo vigoroso, onde respira muito mais intensamente que o normal  
 Ritmo moderado, onde respira mais intensamente que o normal  
 Ritmo mais lento que não produz mudanças na sua respiração

- Quanto tempo que gasta sentado cada dia no trabalho, em casa, quando realiza cursos no trabalho ou no tempo livre. Isto inclui o tempo que passa sentado em um escritório, visitando amigos, lendo ou vendo televisão.

Nos últimos 7 dias quantos dias ficou sentado, em um dia de semana?

\_\_\_\_\_ horas                  \_\_\_\_\_ minutos

Nos últimos 7 dias quantos dias ficou sentado, em um dia do final de semana?

\_\_\_\_\_ horas                  \_\_\_\_\_ minutos

Sedentário: \_\_\_\_\_    ativ física moderada: \_\_\_\_\_    ativ física intensa: \_\_\_\_\_

## **Critério US MED-PED**

**Quadro 1:** Critérios do *U.S. MEDPED group* para diagnóstico de HF.

Idade (anos)	Degraus de relação com parente HF			População geral	"100%" probabilidade
	Primeiro	Segundo	Terceiro		
<20	220(155)	230(165)	240(170)	270(200)	240
20-29	240(170)	250(180)	260(185)	290(220)	260
30-39	270(190)	280(200)	290(210)	340(240)	280
≥40	290(205)	300(215)	310(225)	360(260)	300

Legenda: pontos de corte de colesterol total e LDL-c (em parênteses) em mg/dL(22)

## **Critério Holandês**

1. Familiar com doença coronariana e vascular precoce (homens com menos de 55 anos ou mulheres com menos de 60 anos) <b>OU</b> familiar de primeiro grau com LDL maior que 190mg/dL	0	1
2. Familiar de primeiro grau com xantoma de tendão <b>e/ou</b> arco coreano <b>OU</b> criança menor de 18 anos com LDL maior que 150mg/dl	0	2
3. Doença coronariana (infarto, por exemplo) com menos de 55 anos, se for homem <b>OU</b> menos de 60 anos se você for mulher	0	2
4. Doença vascular periférica ou cerebral (AVC, má circulação sanguínea, claudicação, por exemplo) com menos de 55 anos, se for homem <b>OU</b> menos de 60 anos se você for mulher	0	1
5. Você tem xantomias no tendão	0	6
6. Você tem arco corneano (menor que 45 anos)	0	4
7. Como são seus valores de colesterol LDL, em jejum (sem uso de medicamento):		

a. LDL-c maior que 330 mg/dl	0	8
b. LDL-centre 250 e 329 mg/dl	0	5
c. LDL-c entre 190 e 249 mg/dl	0	3
d. LDL-c entre 155 e 189 mg/dl	0	1
<b>TOTAL</b>		
NS. Marque esta alternativa caso o paciente não saiba ou nunca tenha medido o colesterol.		
Se os pontos forem maior que 9 seu diagnóstico é definitivo		
Se os pontos forem entre 6 e 8, seu diagnóstico é provável		
Se os pontos forem entre 3 e 5, seu diagnóstico é possível		

**Critério de Simon Broome:**

\_\_\_\_\_ **Definitivo (a e b OU c):**

- a) Colesterol total > 260 mg/dl ou LDL > 160 mg/dl em criança menor 16 anos ou CT > 290 mg/dl ou LDL > 190 mg/dl em adultos (pré-tratamento ou mais alto em tratamento)

E

- b) Xantomas de tendão no paciente ou em familiares de 1º ou 2º grau

\_\_\_\_\_ **Provável (a e d OU a e e):**

- a) a) Colesterol total > 260 mg/dl ou LDL > 160 mg/dl em criança menor 16 anos ou CT > 290 mg/dl ou LDL > 190 mg/dl em adultos (pré-tratamento ou mais alto em tratamento)

E

- d) História familiar de infarto do miocárdio em familiar 2º grau menos de 50 anos ou 1º grau com menos 60 anos.

OU

- e) Familiares com colesterol alto > 290 mg/dl em adultos 1º ou 2º grau ou > 260 mg/dl em crianças 1º ou 2º grau

\_\_\_\_\_ **NC (Nenhum critério acima)**

\_\_\_\_\_ **NS (Não sabe) Pacientes que não lembram ou nunca mediram o colesterol.**

## ANEXO B – Questionário sobre informações sócio demográficas, histórico médico e pessoal e tratamento – SAFEHEART

### PROGRAMA DE IDENTIFICACIÓN, SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN UNA COHORTE DE FAMILIAS ESPAÑOLAS

Nº de Unidad	Nº de sujeto	Iniciales sujeto	Fecha Visita médico	Código
□□□	□□□□□/□□□/□□ dígitos / letras * / nº	□□□	□□/□□/□□ día / mes / año	□□□

#### 1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO

1.1. Fecha de nacimiento: □□ / □□ / □□□□    1.2. Sexo:  ( Hombre)  (Mujer)  
d/d/m/m/a/a

1.3 Municipio de nacimiento: \_\_\_\_\_

1.4. Provincia de nacimiento: \_\_\_\_\_

1.5. Provincia de residencia: \_\_\_\_\_

1.6. Estudios realizados:

(1. No sabe leer ni escribir. 2. Sin estudios. 3. Estudios Primaria. 4. Estudios Secundaria. 5. Formación Profesional. 6. Estudios Medios Universitarios. 7. Estudios Superiores. 8. Otros No reglados)

1.7. Situación profesional:

(1. Activos ocupados. 2. Activos parados. 3. Inactivos (Estudiantes, Labores del hogar, Jubilados, Prejubilados, Incapacitados para trabajar))

#### 2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL SUJETO

2. 1. Enfermedades cardiovasculares. ¿Le ha diagnosticado alguna vez un médico de alguna de las siguientes enfermedades? En caso afirmativo, se necesita el INFORME HOSPITALARIO (Criterios MONICA. Ver manual de operaciones para aclaraciones):

Angina de pecho:

Sí  No  NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:

Año primer episodio:

Infarto agudo de miocardio (IAM):

Sí  No  NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:

Año primer episodio:

Accidente cerebrovascular (Ictus):

Sí  No  NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:

Año primer episodio:

Accidente isquémico transitorio (AIT):

Sí  No  NS/NR

En caso afirmativo, indique el número de episodios:

Año primer episodio:

**Enfermedad vascular periférica (EVP):**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de episodios:      Año primer episodio:

**Enfermedad valvular aórtica:**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el año de diagnóstico:

**¿Le han realizado alguna vez una coronariografía?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, el resultado fue:

- Desconocido
- Enfermedad de un vaso (lesión significativa en una de las arterias coronarias principales)
- Enfermedad multivazo (lesión significativa > 70% en al menos 2 de las 3 arterias coronarias principales)
- Enfermedad de tronco (lesión > 50%)
- Lesión no significativa en cualquier arteria coronaria.
- Sin lesión

**¿Le han realizado alguna vez angioplastia y/o stent coronario?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:      y Nº de Stents:

Año primera intervención:

**¿Le han realizado alguna vez angioplastia y/o stent carotídeo?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones:      y Nº de Stents:

Año primera intervención:

**¿Le han operado alguna vez de las arterias coronarias?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones.      Año primera intervención:

**¿Le han operado alguna vez de las arterias de las extremidades inferiores o aneurisma de la aorta?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones. Año primera intervención:

**¿Le han operado alguna vez de las arterias carótidas (endarterectomía carotídea)?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones.      Año primera intervención:

**¿Le han realizado un recambio valvular aórtico?**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el número de intervenciones.      Año primera intervención:

**Insuficiencia cardíaca:**Sí  No  NS/NR 

En caso afirmativo, indique el año de diagnóstico:

## 2.2. Factores de riesgo cardiovascular.

Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad cardiovascular precoz (Antes de los 60 años):

En caso afirmativo, indique:

Cardiopatía isquémica  Enfermedad cerebrovascular  Enfermedad vascular periférica

### 2.2.1. Lípidos:

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de hiperlipemia (CO-T elevado o TG elevados o ambos)?

Sí

No

NS/NR

b) ¿Qué tipo?

Colesterol elevado

TG elevados

Ambos

NS/NR

c) Año de diagnóstico: \_ \_ \_ \_

d) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de Hipercolesterolemia Familiar?

Sí

No

NS/NR

e) Año de diagnóstico: \_ \_ \_ \_

f) ¿Quién se lo diagnosticó? Médico Especialista   
Médico Atención Primaria

g) ¿Quién le controla su hipercolesterolemia? Médico Especialista   
Médico Atención Primaria

h) ¿Recibe o ha recibido tratamiento farmacológico para el colesterol?

Sí

No

NS/NR

Año de inicio: \_ \_ \_ \_

i) Si toma estatinas actualmente, indique el año de inicio: \_ \_ \_ \_

j) Si toma Ezetrol, año de inicio: \_ \_ \_ \_

k) ¿Ha discontinuado la medicación hipolipemiente? Sí  No

En caso afirmativo. Indique el motivo y el período:

Embarazo/lactancia

Intolerancia

Indicación médica

Decisión propia

Meses:

Años:

**2.2.2. Diabetes mellitus:**

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de diabetes mellitus?

- Sí   
 No   
 NS/NR

b) Año de diagnóstico: \_ \_ \_ \_

c) Actualmente, ¿recibe tratamiento con fármacos para la diabetes?

- Sí   
 No   
 NS/NR

**2.2.3. Hipertensión arterial:**

a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de hipertensión arterial?

- Sí   
 No   
 NS/NR

b) Año de diagnóstico: \_ \_ \_ \_

c) Actualmente, ¿recibe tratamiento con fármacos para la HTA?

- Sí   
 No   
 NS/NR

**2.3. Otras patologías relacionadas.**a) ¿Le ha diagnosticado anteriormente un médico de alguna de las siguientes enfermedades? En caso afirmativo, se necesita INFORME MÉDICO

Hipotiroidismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Hipertiroidismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Insuficiencia renal y/o Sd. Nefrótico	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Hepatopatía crónica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Arritmia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Enf. psiquiátrica (depresión)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Enf. Alzheimer u otra demencia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>
Cáncer	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NS/NR <input type="checkbox"/>

En caso de cáncer, si la respuesta es Sí, especifique la localización: .....

Año de diagnóstico:

Tratamiento:  QTP  RXT  CirugíaEvolución:  (1 = Libre de enfermedad; 2 = En evolución; 3 = Recidiva)

## 2.4. Sólo para mujeres.

a) Edad menarquia (1ª regla):  añosb) Embarazos:  c) Partos:  d) Abortos: e) ¿A qué edad tuvo la última regla?  años

f) ¿Utiliza en la actualidad tratamiento hormonal sustitutivo (oral/parches)?

Sí No NS/NR g) ¿Desde cuándo lo utiliza? 

## 3. TRATAMIENTO ACTUAL

1. Rosuvastatina  Sí  No  NS/NR5 10 20 40 2. Atorvastatina  Sí  No  NS/NR10 20 40 80 3. Simvastatina  Sí  No  NS/NR10 20 40 80 4. Pitavastatina  Sí  No  NS/NR1 2 4 5. Pravastatina  Sí  No  NS/NR10 20 40 6. Ezetimiba  Sí  No  NS/NR5 10

7. Simvastatina/Ezetimiba  Sí  No  NS/NR  
 10/20   
 10/40
8. Atorvastatina/Ezetimiba  Sí  No  NS/NR  
 10/10   
 10/20   
 10/40   
 10/80
9. Rosuvastatina/Ezetimiba (lipocomb)  Sí  No  NS/NR  
 10/10   
 10/20
10. Alirocumab  Sí  No  NS/NR  
 75/mes   
 150/mes   
 75/15 días   
 150/15 días
11. Evolocumab  Sí  No  NS/NR  
 140/mes   
 420/mes   
 140/15 días   
 420/15 días
12. Resinas (unidades al día):  Sí  No  NS/NR
13. Colesevelam (cápsulas al día):  Sí  No  NS/NR
14. Fenofibrato  Sí  No  NS/NR  
 145   
 160   
 200
15. Esteroles/Estanoles vegetales  Sí  No  NS/NR
16. Levadura de arroz (Monacolina)-Oxicol  Sí  No  NS/NR
17. LDL-aféresis  Sí  No  NS/NR  
 Cada 15 días   
 Cada 30 días
18. AAS   
 100   
 150   
 300
19. Clopidogrel  Sí  No  NS/NR
20. Prasugrel  Sí  No  NS/NR
21. Ticagrelor  Sí  No  NS/NR
22. Sintrom  Sí  No  NS/NR
23. Anticoagulantes orales de acción directa  Sí  No  NS/NR



24. Betabloqueantes  Sí  No  NS/NR
25. Ivabradina  Sí  No  NS/NR
26. Sacubitrilo-Valsartán  Sí  No  NS/NR
27. Nitratos  Sí  No  NS/NR
28. Calcioantagonistas  Sí  No  NS/NR
29. IECAS  Sí  No  NS/NR
30. ARA II  Sí  No  NS/NR
31. Diuréticos tiazídicos  Sí  No  NS/NR
32. Diuréticos de ASA  Sí  No  NS/NR
33. Alfa-bloqueantes  Sí  No  NS/NR
34. Digitálicos  Sí  No  NS/NR
35. Insulina  Sí  No  NS/NR
36. Metformina  Sí  No  NS/NR
37. Sulfonilureas  Sí  No  NS/NR
38. Glitazonas  Sí  No  NS/NR
39. Glinidas  Sí  No  NS/NR
40. Inhibidores DPP-4 o similares  Sí  No  NS/NR
41. Inhibidores de SGLT2  Sí  No  NS/NR
42. Análogos de GLP1  Sí  No  NS/NR
43. Hormonas tiroideas  Sí  No  NS/NR
44. Anticonceptivos orales  Sí  No  NS/NR
45. Omeprazol o similares  Sí  No  NS/NR

#### 4. HÁBITOS DE SALUD: TABAQUISMO

a) ¿Fuma o ha fumado cigarrillos, puros o tabaco de pipa?

Sí

Soy exfumador\*

Nunca he fumado

b) Si la respuesta es afirmativa, especifique:

a) Fumador diario

b) Fumador ocasional

(\* se considera exfumador, aquel sujeto que no ha fumado en el último año

Si nunca ha fumado, continúe a la pregunta 5.

c) ¿Qué edad tenía cuando comenzó a fumar con regularidad?

años

d) ¿Cuántos fuma o fumaba, al día, habitualmente?

Cigarrillos

Puros

Tabaco de pipa (nº)

e) ¿Cuántos años ha sido fumador habitual?  años

f) Si ha dejado de fumar, ¿a qué edad lo dejó?  años

#### 5. CUESTIONARIO DE LA LONDON SCHOOL OF HYGIENE AND TROPICAL MEDICINE.

*Si no hay antecedentes previos, cumplimentar los puntos A, B y C. Si hay antecedentes previos de enfermedad coronaria, sólo cumplimentar punto C. Si hay antecedentes previos de enfermedad vascular periférica, sólo cumplimentar puntos A y B.*

A) Dolor de esfuerzo:

1. ¿Ha sentido, alguna vez, dolor o molestias en el pecho?

Sí  No  No sabe  Si la respuesta es No, continúe por la Sección C

2. ¿Lo ha notado cuando caminaba deprisa o subía cuestas?

Sí  No  No sabe

3. ¿Lo ha notado al caminar normal o en llano?

Sí  No  No sabe

4. Si lo nota mientras camina:

Para o camina más despacio  Continúa\*

(Señale para o camina más despacio si el participante continúa tras administrarse nitritos)

5. Si se detiene, ¿qué sucede?

Se siente aliviado  No se siente aliviado\*

**6. ¿Cuánto tarda en desaparecer?**10 minutos o menos  Más de 10 minutos\* **7. ¿Puede señalarse dónde le duele?**En el esternón (mitad o por encima) En el esternón (por debajo de la línea media) En la parte anterior izquierda del pecho En el brazo izquierdo Otros **8. ¿Nota algo más? (Si la respuesta es Sí, recoger que más nota a continuación)**Sí  No  No sabe 

.....

**B) Infarto posible****1. ¿Ha notado, alguna vez, un dolor muy intenso en la parte anterior del pecho que durara más de media hora?**Sí  No  No sabe **C) Claudicación intermitente:****1. ¿Ha notado dolor en alguna de las piernas al caminar?**Sí  No  No sabe **2. ¿Ha notado ese dolor, aun estando de pie quieto o sentado?**Sí  No  No sabe **3. ¿En qué zona de la pierna lo nota? (Si No señala masa gemelar, preguntar si en algún otro sitio).**El dolor incluye masa gemelar:  No lo incluye:  Afecta alguna articulación: 

Si el dolor no afecta a las articulaciones:

**4. ¿Aparece si camina cuestas o de prisa?**Sí  No  Nunca subo cuestas o camino de prisa **5. ¿Aparece si camina en llano o a paso normal?**Sí  No  No sabe **6. ¿Desaparece el dolor mientras está caminando?**Sí  No  No sabe **7. ¿Qué hace si aparece mientras está caminando?**Paro o camino más despacio  Continúo\* **8. ¿Qué ocurre si para?**Se alivia  No se alivia **9. ¿Cuánto tarda en desaparecer?**Menos de 10 minutos  Más de 10 minutos

## 7. ACTIVIDAD FÍSICA (Cuestionario Internacional de Actividad Física)

Nos gustaría preguntarle sobre su actividad física. Al contestar las preguntas, tenga en cuenta lo siguiente:

- . La actividad física vigorosa se refiere a actividades que requieren un esfuerzo físico grande y producen una respiración mucho más intensa de lo normal.
- . La actividad moderada requiere una actividad física moderada y tiene una respiración algo más intensa de lo normal.
- . Cuando conteste a las preguntas, piense sólo en aquellas actividades que realiza y requieren al menos de 10 minutos.

**1a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas intensas tales como levantar peso, hacer pesas, aerobio o bicicleta estática?**

- días a la semana
- ninguna (pasar a la pregunta 2a.)

**1b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física intensa?**

- horas  minutos

**2a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días realiza actividades físicas moderadas tales como cargar pesos ligeros, montar en bicicleta en un terreno llano o jugar al tenis por parejas. NO incluye caminar.**

- días a la semana
- ninguna (pasar a la pregunta 3a.)

**2b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que hace actividad física moderada?**

- horas  minutos

**3a. En los últimos 7 días, ¿cuántos días camina al menos 10 minutos? Por ejemplo, caminar en el trabajo y en casa, desplazarse caminando de un lugar a otro y cualquier otra forma de marcha que lo realice sólo por ocio, deporte, ejercicio o placer.**

- días a la semana
- ninguna (pasar a la pregunta 4a.)

**3b. ¿Cuánto tiempo en total dedica habitualmente en los días que camina?**

- horas  minutos

**3c. ¿A qué ritmo camina normalmente?**

- Ritmo vigoroso, que hace su respiración mucho más intensa de lo normal
- Ritmo moderado que hace su respiración algo más intensa de lo normal
- Ritmo más lento que no produce cambios en su respiración

Las últimas preguntas son sobre el tiempo que emplea en estar sentado cada día en el trabajo, en casa, mientras realiza cursos en el trabajo y en el tiempo libre. Esto incluye el tiempo que pasa sentado frente a un escritorio, visitando amigos, leyendo o sentado o tumbado viendo la televisión.

**4a. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día entre semana?**

- horas
- minutos

**4b. En los 7 últimos días, ¿cuánto tiempo en total estuvo sentado en un día el fin de semana?**

- horas
- minutos

## HOJA DE EXPLORACIÓN FÍSICA 1ª VISITA

## • Antropometría:

Peso: □□□.□ Kg

Talla: □□□ cm

Cintura: □□□ cm

## • Presión arterial (Método automático OMRON 705): 2 determinaciones o la media si se dispone:

1ª Toma: PAS: □□□ mmHg      PAD: □□□ mmHg

2ª Toma: PAS: □□□ mmHg      PAD: □□□ mmHg

## • Frecuencia cardíaca:

1ª toma: FC: □□□ l/m

Arco corneal:                      Sí  No Xantomas tendinosos:            Sí  No

**CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA EQ-5D**

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud el día de HOY.

**Movilidad**

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en cama

**Cuidado-Personal**

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

**Actividades Cotidianas** (*ej, trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre*)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

**Dolor/Malestar**

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo un dolor o malestar moderado
- Tengo mucho dolor o malestar

**Ansiedad/Depresión**

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

SU ESTADO  
DE SALUD  
HOY

El mejor estado  
de salud  
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

El peor estado  
de salud  
imaginable

ANEXO C – Questionário de frequência alimentar - Hipercol Brasil<sup>105</sup>

Produtos	Quantidade		Frequência							
			Mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	Nunca Quase Nunca
Arroz	Colher de sopa cheia	( ) 2 ( ) 3 ( ) 4								
Feijão	Concha média	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Macarrão	Pegador	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Farinha de mandioca	Colher de sopa	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Pão	1 Francês ou 2 fatias	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Pão doce	Unidade	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Biscoito doce	Unidades	( ) 1 ou 2 ( ) 3-5 ( ) 6								
Bolos	Fatia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Biscoito salgado	Unidade	( ) 1 ou 2 ( ) 3-5 ( ) 6								
Polenta ou angu	Pedaço	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Batata frita ou chips	Porção pequena	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Batata	Unidade	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Mandioca, aipim	Pedaço	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Milho verde	(anote só a frequência)									
Pipoca	(anote só a frequência)									
Inhame/cará	Pedaço	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Lentilha/ervilha/grão de bico	Colher sopa	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Alface	Folhas	( ) 2 ( ) 3-4 ( ) 5								
Couve	Colher sopa cheia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Repolho	Colher sopa cheia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Laranja, tangerina	Unidade média	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Banana	Unidade média	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Mamão ou Papaia	Fatia/meio papaia	( ) 1 ( ) 2								
Maçã	Unidade	( ) 1 ( ) 2								
Melancia/melão	Fatia	( ) 1 ( ) 2								
Abacaxi	Fatia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Abacate	Unidade	( ) 1/4 ( ) 1/2 ( ) 1								
Manga	Unidade	( ) 1 ( ) 2								
Limão	(anote só a frequência)									
Maracujá	(anote só a frequência)									
Uva	Cacho médio	( ) 1/2 ( ) 1 ( ) 2								
Goiaba	Unidade média	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Pêra	Unidade	( ) 1 ( ) 2								
Chicória	Colher sopa cheia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Tomate	Unidade	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Chuchu	Colher sopa cheia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Abóbora	Pedaço	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								
Abobrinha	Colher sopa cheia	( ) 1 ( ) 2 ( ) 3								







ANEXO D – Questionário de frequência alimentar – SAFEHEART<sup>106</sup>

I - LÁCTEOS						
ALIMENTOS - CANTIDADES		USO PROMEDIO ANUAL				
		Nunca	Año	Mes	Sem.	Día
1	Leche entera (1 taza, 200 cc).....					
2	Leche descremada (1 taza, 200 cc).....					
3	Leche semidescremada (1 taza, 200 cc).....					
4	Yoghurt (1, 125 g).....					
5	Yoghurt desnatado (1, 125 g).....					
6	Petit Suisse (1 unidad, 60 g).....					
7	Queso en porciones o cremoso / para extender (1 porción, 20 g).....					
8	Queso blanco o fresco: tipo burgos, de cabra fresco (50 g) (Menos 30% MG/MS).....					
9	Otros quesos: curados o semicurados, emmental, de bola, camembert, Parmesano, roquefort (50 g).....					
10	Helados de leche (1 cucurucho o 1 corte).....					
11	Batidos de leche (1 taza, 200 cc).....					
12	Quesos descremados o bajos en grasa (25% MG/MS, 50 g).....					
13	Otros productos lácteos: Natillas, flan, cuajada (1 porción o ración, 135 g).....					
14	Leche tipo FLORA (1 taza, 200 cc).....					













ANEXO E – Artigo publicado baseado nos resultados desta tese<sup>114</sup>

European Journal of Clinical Nutrition  
<https://doi.org/10.1038/s41430-019-0529-3>

## BRIEF COMMUNICATION



## Association of dietary components with dyslipidemia and low-grade inflammation biomarkers in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia from different countries

Luiza Antoniazzi<sup>1</sup> · Raquel Arroyo-Olivares<sup>2</sup> · Marcio S. Bittencourt<sup>3,4</sup> · Mauricio Teruo Tada<sup>1</sup> · Isabella Lima<sup>1</sup> · Cinthia E. Jannes<sup>1</sup> · Jose E. Krieger<sup>1</sup> · Alexandre C. Pereira<sup>1</sup> · Gracia Quintana-Navarro<sup>5</sup> · Ovidio Muñoz-Grijalvo<sup>6</sup> · José Luís Díaz-Díaz<sup>7</sup> · Daniel Zambón<sup>8</sup> · Pedro Mata<sup>2</sup> · Raul D. Santos<sup>1,9</sup>

Received: 8 June 2019 / Revised: 23 October 2019 / Accepted: 28 October 2019  
 © Springer Nature Limited 2019

### Abstract

The association of components of a low saturated fat (SFA) and of a Mediterranean diet was tested with atherosclerosis biomarkers in 190 familial hypercholesterolemia adults (FH) from Brazil (BR) and Spain (SP). Median blood LDL-C, Apolipoprotein B (apoB), and C reactive protein (hs-CRP) concentrations were higher in BR than in SP: 179.0 vs. 161 mg/dL; 141 vs. 103 mg/dL; and 1.6 vs. 0.8 mg/L respectively (all  $p < 0.001$ ). In BR there was lower median total fat (22.3 vs. 38.3%) and SFA (8.1 vs. 12.5%) but higher cholesterol (283.3 mg vs. 188.9 mg) and carbohydrate (57.1 vs. 42.5%) consumption (all  $p < 0.001$ ). Inverse associations were encountered between fibers, mono, and polyunsaturated fats and their ratios to SFA with LDL-C and ApoB (all  $p < 0.001$ ). There was a direct association respectively of cholesterol with lipid biomarkers and of carbohydrates and trans-fatty acids with hs-CRP while other fats showed inverse relations with the latter ( $p < 0.001$ ).

These authors contributed equally: Luiza Antoniazzi, Raquel Arroyo-Olivares

**Supplementary information** The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41430-019-0529-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Raul D. Santos  
 rdsf@uol.com.br

<sup>1</sup> Heart Institute (InCor) University of Sao Paulo Medical School Hospital, Sao Paulo, Brazil

<sup>2</sup> Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, Spain

<sup>3</sup> School of Medicine, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Center for Clinical and Epidemiological Research, University Hospital, University of São Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

<sup>5</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, Spain

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

<sup>7</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Abente y Lago, A Coruña, Spain

<sup>8</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Barcelona, Spain

<sup>9</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

Heterozygous FH is characterized by an elevated LDL-cholesterol (LDL-C) and an increased risk of atherosclerosis [1]. Guidelines [1, 2] recommend low intake of saturated and trans fats and adequacy on the consumption of unsaturated fats in addition to pharmacological lipid lowering treatment (PLLT) to reduce LDL-C in FH. The Mediterranean diet characterized by an elevated fat consumption, especially monounsaturated fatty acids (MUFA), contrasts with the classical cholesterol lowering diet in which the main recommendation is restriction on consumption of saturated fatty acids (SFA) [3, 4]. The objective of this study was to verify the association of macronutrient components of a low SFA and a Mediterranean diet with biomarkers of dyslipidemia and low-grade inflammation in adults with molecularly proven FH from BR and SP.

This multicenter, cross-sectional study included 190 sex, age, and body mass index (BMI) matched FH individuals with defined LDL receptor (LDLR) variants participating respectively in genetic cascade screening programs from BR [5] and SP [6]. The study was approved by the IRB of the InCor-HCFMUSP and a written informed consent was obtained.

Food frequency questionnaires validated for each country [7, 8] were applied and tables of food composition were

used to calculate energy and nutrient values. In BR LDL-C was determined by a direct enzymatic method while in SP it was calculated by the Friedewald formula. To reduce methodological errors regarding possible differences in LDL-C determinations, apolipoprotein-B (ApoB) concentrations were measured by a common immunoturbidimetry method in either countries (Roche, USA). For the whole study population ( $n = 190$ ), a significant 0.89 Spearman correlation coefficient was encountered between LDL-C and ApoB determinations. hs-CRP was determined by immunoturbidimetry using Roche kits. LDL-C, ApoB, and hs-CRP concentrations were considered altered if  $>100$  mg/dL, 130 mg/dL, and 2 mg/L respectively. Lipoprotein(a) [Lp(a)] levels were determined by mass assays (mg/dL) in respectively 100 and 40% of SP and BR individuals ( $n = 129$ ).

As most continuous variables do not present Gaussian distribution they are presented as median and interquartile ranges. hs-CRP values were transformed to log<sub>10</sub> scale for the regression models. Nutrients and derivate variables were normalized per one standard deviation in linear regression analyses. Generalized estimating equations considering country as a group variable and PLLT (untreated, treated with low doses, treated with effective doses), *LDLR* mutation type, smoking, education level, physical activity, BMI, and caloric intake as covariables were used to assess the association of dietary components on the dependent variables (LDL-C, ApoB, and hs-CRP). In all tests, the level of significance considered was 5%.

Supplementary Table 1 shows clinical characteristics of BR ( $n = 92$ ) and SP ( $n = 98$ ) subjects. The prevalence of coronary heart disease was higher in BR ( $p = 0.001$ ). SP presented higher frequencies of moderate and high physical activity individuals than BR ( $p < 0.001$ ). *LDLR* variants were not different between the groups, as they were categorized as defective, negative, or not-classified: [9] 56.6% ( $n = 52$ ) and 54.1% ( $n = 53$ ); 34.8% ( $n = 32$ ) and 39.8% ( $n = 39$ ); and 8.7% ( $n = 8$ ) and 6.1% ( $n = 6$ ) respectively in BR and SP ( $p = 0.671$ ). On the other hand, percentages of individuals using effective PLLT was greater in SP ( $p = 0.004$ ).

Concentrations of LDL-C 179 (135–250) vs. 161 (134–193) mg/dL, ( $p = 0.007$ ), ApoB 141 (109–181) vs. 103 (88–134) mg/dL ( $p < 0.001$ ) and hs-CRP 1.6 (0.8–4.0) vs. 0.8 (0.4–1.5) ( $p < 0.0001$ ) were higher in BR. No differences were seen in proportions of individuals with LDL-C  $>100$  mg/dL (98 and 92%,  $p = 0.056$  respectively for BR and SP), however in BR there were greater numbers of individuals with ApoB  $>130$  mg/dL (63 vs. 26.5%,  $p = 0.001$ ) and hs-CRP  $>2$  mg/L (45.6 vs. 23.5%,  $p = 0.0001$ ). Lp(a) levels were respectively 19 (5–48) and 29 (14–52) mg/dL respectively in SP ( $n = 92$ ) and BR ( $n = 31$ ).

Table 1 shows that calories, proteins, and carbohydrates consumption were higher in BR (all  $p$  values  $< 0.001$ ). On the other hand, fat consumption was roughly 1.7-fold greater in SP ( $p < 0.001$ ). Consequently, consumptions of SFA, MUFA, and PUFA as well as the ratios of MUFA/SFA, PUFA/SFA, and (MUFA + PUFA)/SFA were higher

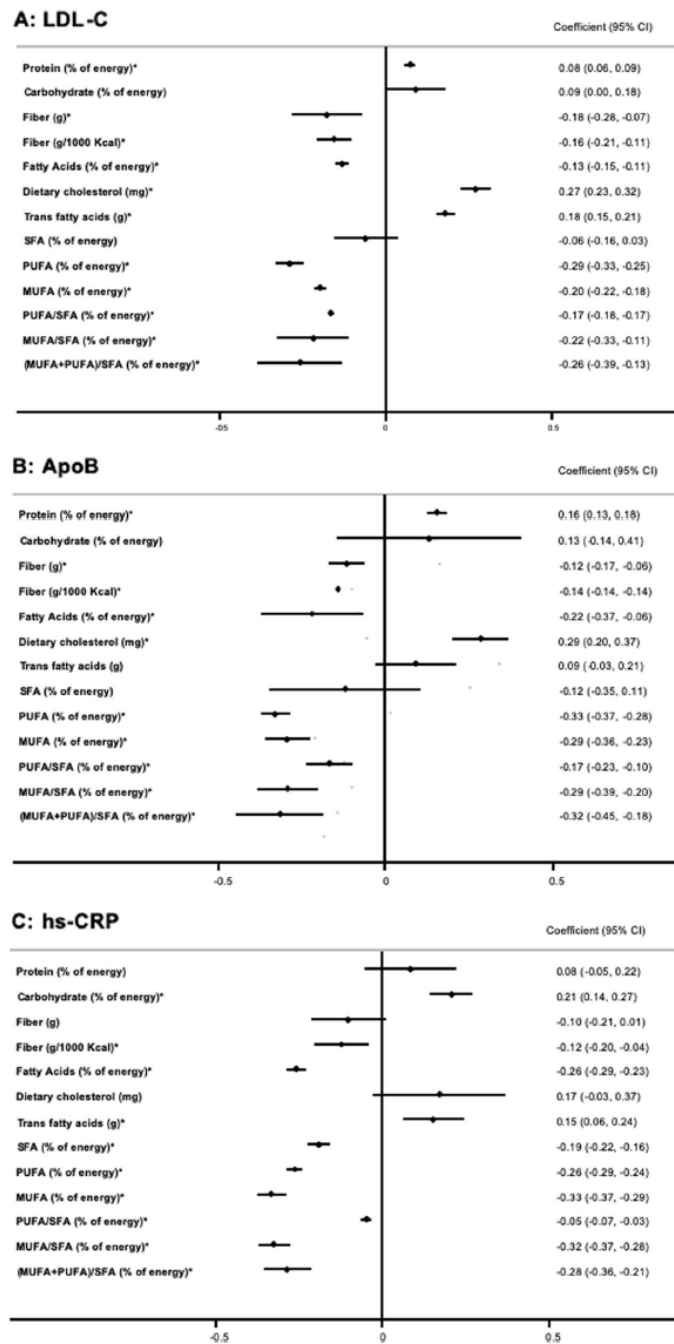
**Table 1** Description of energy and macronutrients consumption of Brazilian (BR) and Spanish (SP) FH individuals

Energy and macronutrients consumption	BR ( $n = 92$ )	SP ( $n = 98$ )	$p$
Energy (Kcal)	2136.6 (1778.7–2688.6)	1673.2 (1494.3–1992.2)	$<0.001$
Protein (g)	106.2 (85.2–139.2)	83.4 (73.3–94.2)	$<0.001$
Protein (% of energy)	20.0 (16.8–23.2)	18.6 (17.1–20.6)	0.031
Carbohydrate (g)	288.7 (236.1–380.8)	188.1 (156.7–224.6)	$<0.001$
Carbohydrate (% of energy)	57.1 (51.4–62.1)	42.5 (38.5–47.8)	$<0.001$
Fiber (g)	27.6 (21.6–43.5)	28.1 (24.1–33.5)	0.648
Fiber (g/1000 Kcal)	13.6 (10.4–18.4)	16.6 (14.2–18.9)	0.001
Fatty Acids (g)	52.9 (42.3–69.8)	71.1 (59.2–86.7)	$<0.001$
Fatty Acids (% of energy)	22.2 (19.0–26.5)	38.3 (33.1–41.8)	$<0.001$
SFA (g)	18.9 (14.9–25.4)	23.8 (20.2–27.4)	$<0.001$
SFA (% of energy)	8.1 (6.7–10.2)	12.5 (11.1–13.9)	$<0.001$
MUFA (g)	15.2 (12.4–20.2)	41.9 (34.7–50.1)	$<0.001$
MUFA (% of energy)	6.5 (5.4–8.1)	22.0 (18.7–24.5)	$<0.001$
PUFA (g)	11.2 (8.7–14.2)	16.4 (14.6–19.5)	$<0.001$
PUFA (% of energy)	4.6 (3.8–5.7)	8.6 (7.7–9.3)	$<0.001$
MUFA/SFA (% of energy)	0.8 (0.7–0.9)	1.7 (1.5–1.9)	$<0.001$
PUFA/SFA (% of energy)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.8)	$<0.001$
(MUFA + PUFA)/SFA (% of energy)	1.4 (1.2–1.6)	2.4 (2.1–2.7)	$<0.001$
TFA (g)	1.9 (1.5–2.4)	0.54 (0.3–0.9)	$<0.001$
Dietary cholesterol (mg)	283.3 (224.0–366.6)	188.9 (152.6–225.3)	$<0.001$

Results presented in medians and interquartile ranges—25th and 75th percentile—(Kruskal–Wallis test). Significant values considered with  $p < 0.05$

*Apo-B* apolipoprotein-B, *LDL-C* LDL cholesterol, *hs-CRP* high sensitivity C-reactive protein, *SFA* saturated fatty acids, *MUFA* monounsaturated fatty acids, *PUFA* polyunsaturated fatty acids, *TFA* trans fatty acids

**Fig. 1** a LDL-C ( $n = 190$ ), b ApoB ( $n = 190$ ), and c hs-CRP ( $n = 182$ ); linear regression models adjusted for pharmacological treatment, type of LDLR mutation, smoking, educational level, physical activity category, BMI, and caloric intake; hs-CRP high sensitivity C reactive protein; hs-CRP values were transformed to log10 scale for the regression models and in this analysis; SFA saturated fatty acids, MUFA monounsaturated fatty acids, PUFA polyunsaturated fatty acids; \* $p < 0.05$



in SP (all  $p$  values  $< 0.001$ ). On the contrary, the consumptions of TFA and cholesterol were greater in BR ( $p < 0.001$  for both parameters). Fiber consumption adjusted per 1000 Kcal was higher in SP ( $p < 0.001$ ).

Figure 1a–c show the normalized (per 1 SD) multivariate associations respectively of LDL-C, ApoB, and hs-CRP with macronutrients consumption. An inverse association of LDL-C with fiber, fiber/1,000 Kcal, percentages of MUFA,

PUFA, MUFA/SFA, PUFA/SFA, and (MUFA + PUFA)/SFA was encountered (all  $p$  values  $< 0.001$ ). On the other hand, dietary cholesterol, protein, and TFA intakes were positively associated with LDL-C (all  $p < 0.001$ ). No association was found between carbohydrate, SFA, and LDL-C. Results were unchanged when LDL-C was adjusted by Lp (a)-cholesterol as previously described [10] in 129 subjects (data not shown).

Figure 1b shows that protein consumption was positively associated with ApoB ( $p < 0.001$ ). Percentages of total fiber and fiber/1,000 Kcal, total fat, MUFA, PUFA, MUFA/SFA, PUFA/SFA, and (MUFA + PUFA)/SFA consumptions were inversely associated with ApoB (all  $p < 0.001$ ). On the contrary, there was a direct association between the cholesterol consumption and ApoB ( $p < 0.001$ ). Figure 1c shows that there were positive associations of carbohydrate and TFA intakes with hs-CRP concentrations ( $p < 0.001$ ). On the other hand, inverse relations between fiber/1,000 Kcal ( $p = 0.003$ ), total fat, SFA, MUFA, PUFA intakes, and their ratios to SFA and hs-CRP were encountered (all  $p < 0.001$ ).

There were marked differences in the diet between BR and SP FH individuals. Dietary components were associated with atherosclerosis biomarkers independent of confounders like severity of *LDLR* defects, BMI, and differences in use of PLTT that can modify their blood concentrations [4]. The current study resembles the one by Pimstone et al. [11] where a less severe FH phenotype was observed in individuals living in rural China than in Chinese living in Canada despite bearing similar FH mutations. Thus, both studies reinforce the concept that lifestyle can independently impact on FH severity. This study has limitations: (i) its cross-sectional design does not allow to show causality; and (ii) HDL-Cholesterol and triglycerides were not determined in BR precluding further analyses on the influence of diet on lipid profile. Apparently, a Mediterranean diet exerted more favorable effects on lipid and low-grade inflammation biomarkers than a greater restriction in SFA as seen in BR patients. Intervention studies are needed to test this hypothesis in FH individuals.

**Acknowledgements** RDS is a recipient of a scholarship from the Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq) process # 303734/2018-3.

**Funding** The funding of Sociedade Hospital Samaritano and Ministério da Saúde (PROADI-SUS; SIPAR: 25000.180.672/2011-81) and FAPESP (grant no 2013/17368-0) are gratefully acknowledged.

**Authors contributions** LA and RAO contributed equally to the study. Both worked on the following stages of work: conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology and writing, reviewing and editing. RDS, MSB, and PM conceptualized the study,

RDS wrote the study. All other authors worked on data acquisition, reviewed the study and approved its final version.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** RDS has received honoraria related to consulting, research and or speaker activities from Ache, Akcea, Amgen, Astra Zeneca, Biolab, Esperion, Kowa, Merck, Novo-Nordisk, Pfizer, and Sanofi Regeneron. Other authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### References

- Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–92.
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol*. 2014;8:148–72.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New Engl J Med*. 2018;378:e34.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285–350.
- Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238:101–7.
- Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–44.
- Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res*. 1998;18:1649–59.
- Vazquez C, Alonso R, Garriga M, de Cos A, de la Cruz JJ, Fuentes-Jimenez F, et al. Validation of a food frequency questionnaire in Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Nutr, Metab, Cardiovascular Dis*. 2012;22:836–42.
- JOJO Genetics Database. <http://www.jojogenetics.nl/wp/database/>
- Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:577–87.
- Pimstone SN, Sun XM, du Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic variation in heterozygous familial hypercholesterolemia: a comparison of Chinese patients with the same or similar mutations in the LDL receptor gene in China or Canada. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:309–15.

**Tabela suplementar 1 – Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 desvio padrão) e parâmetros bioquímicos**

	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>LDL-C (n=190)</b>			
Proteína (% do VET)	0,08	0,06 – 0,09	<0,001
Carboidrato (% do VET)	0,09	0,00 – 0,18	0,050
Fibra (g)	-0,18	-0,28 - -0,07	0,001
Fibra (g/1000 Kcal)	-0,16	-0,21 - -0,11	<0,001
Ácidos graxos (% do VET)	-0,13	-0,15 - -0,11	<0,001
Colesterol dietético (mg)	0,27	0,23 – 0,32	<0,001
AGT (g)	0,18	0,15 – 0,21	<0,001
AGS (% do VET)	-0,06	-0,16 – 0,03	0,210
AGP (% do VET)	-0,29	-0,33 - -0,25	<0,001
AGM (% do VET)	-0,20	-0,22 - -0,18	<0,001
AGP/AGS	-0,17	-0,18 - -0,17	<0,001
AGM/AGS	-0,22	-0,33 - -0,11	<0,001
(AGM+AGP)/AGS	-0,26	-0,39 - -0,13	<0,001
<b>ApoB (n=190)</b>			
Proteína (% do VET)	0,16	0,13 – 0,18	<0,001
Carboidrato (% do VET)	0,13	-0,14 – 0,41	0,344
Fibra (g)	-0,12	-0,17 - -0,06	<0,001
Fibra (g/1000 Kcal)	-0,14	-0,14 - -0,14	<0,001
Ácidos graxos (% do VET)	-0,22	-0,37 - -0,06	0,005
Colesterol dietético (mg)	0,29	0,20 – 0,37	<0,001
AGT (g)	0,09	-0,03 – 0,21	0,135
AGS (% do VET)	-0,12	-0,35 – 0,11	0,300
AGP (% do VET)	-0,33	-0,37 - -0,28	<0,001
AGM (% do VET)	-0,29	-0,36 - -0,23	<0,001
AGP/AGS	-0,17	-0,23 - -0,10	<0,001
AGM/AGS	-0,29	-0,39 - -0,20	<0,001
(AGM+AGP)/AGS	-0,32	-0,45 - -0,18	<0,001

**“Continua”**

Modelos de regressão linear ajustados para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica. Diferenças significativas consideradas  $p < 0.05$ .

Legenda: ApoB = apolipoproteína B; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poli insaturado; AGT = ácido graxo trans; VET = valor energético total.

**Tabela suplementar 1 – Associação multivariada entre ingestão de macronutrientes (por 1 desvio padrão) e parâmetros bioquímicos (continuação)**

	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>PCR-us (n=182)</b>			
Proteína (% do VET)	0,08	-0,05 – 0,22	0,234
Carboidrato (% do VET)	0,21	0,14 – 0,27	<0,001
Fibra (g)	-0,10	-0,21 – 0,01	0,073
Fibra (g/1000 Kcal)	-0,12	-0,20 - -0,04	0,003
Ácidos graxos (% do VET)	-0,26	-0,29 - -0,23	<0,001
Colesterol dietético (mg)	0,17	-0,03 – 0,37	0,093
AGT (g)	0,15	0,06 – 0,24	<0,001
AGS (% do VET)	-0,19	-0,22 - -0,16	<0,001
AGP (% do VET)	-0,26	-0,29 - -0,24	<0,001
AGM (% do VET)	-0,33	-0,37 - -0,29	<0,001
AGP/AGS	-0,05	-0,07 - -0,03	<0,001
AGM/AGS	-0,32	-0,37 - -0,28	<0,001
(AGM+AGP)/AGS	-0,28	-0,36 - -0,21	<0,001

Modelos de regressão linear ajustados para tratamento farmacológico, tipo de variante do *LDLR*, tabagismo, escolaridade, nível de atividade física, IMC e ingestão calórica. Diferenças significativas consideradas  $p < 0.05$ .

Legenda: ApoB = apolipoproteína B; LDL-C = lipoproteína de baixa densidade; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; AGS = ácido graxo saturado; AGM = ácido graxo monoinsaturado; AGP = ácido graxo poli insaturado; AGT = ácido graxo trans; VET = valor energético total.

**Tabela suplementar 2 – Consumo alimentar avaliado segundo escore de aderência à dieta Mediterrânea**

<b>Consumo alimentar</b>	<b>BR (92)</b>	<b>ESP (98)</b>	<b>p</b>
Azeite de oliva como gordura culinária principal, n (%)	0 (0)	96 (98)	<0,001
Azeite de oliva ≥ 4 col. sopa/dia, n (%)	0 (0)	7 (7,1)	0,002
Verduras e legumes ≥ 2 porções/dia, n (%)	9 (9,8)	29 (29,6)	0,001
Frutas ≥ 3 porções/dia, n (%)	34 (37,0)	16 (16,3)	0,001
Carnes, hambúrguer ou produtos cárneos < 1 porção/dia, n (%)	84 (91,3)	81 (82,7)	0,075
Manteiga, margarina ou creme < 1 porção/dia, n (%)	55 (59,8)	98 (100)	<0,001
Bebidas adoçadas ou carbonatadas <1 porção/dia, n (%)	69 (75,0)	85 (86,7)	0,038
Vinho ≥ 3 taças/semana, n (%)	9 (9,8)	21 (21,4)	0,026
Leguminosas ≥ 2 porções/semana, n (%)	61 (66,3)	41 (41,8)	0,001
Peixe ou frutos do mar ≥ 3 porções/semana, n (%)	13 (14,1)	62 (63,3)	<0,001
Doces ou confeitarias < 3 vezes/semana, n (%)	38 (41,3)	29 (29,6)	0,091
Oleaginosas ≥ 1 porção/semana, n (%)	25 (27,2)	42 (42,9)	0,023
Preferencialmente consome carnes brancas, n (%)	57 (62,0)	46 (46,9)	0,037
Preparações temperadas com <i>sofrito</i> ≥ 2 vezes/semana, n (%)	0 (0)	96 (98)	<0,001
Total de pontos, mediana (intervalo interquartil)	5 (4-6)	7 (6-9)	<0,001
0-6 pontos, n (%)	77 (83,7)	26 (26,5)	
7-8 pontos, n (%)	12 (13,0)	35 (35,7)	<0,001
9-14 pontos, n (%)	3 (3,3)	37 (37,8)	

Diferenças significativas consideradas p <0.05.

Legenda: BR = Brasil; ESP = Espanha.

## 9 REFERENCIAS

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
2. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemiafamiliar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2015;47(1):56-65.
3. Gidding SS, Champagne MA, Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
4. Hennermann JB, Herwig J, März W, Asskali F, Böhles HJ. Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolaemia: effects of therapy. *Eur J Pediatr*. 1998;157(11):912-8.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK , Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
6. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(1):55-61.
7. Antoniadis C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):669-77.
8. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(6):525-31.
9. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309-25.
10. Pimstone SN, Sun X-M, Souich C, Frohlich JJ, Hayden MR, Soutar AK. Phenotypic Variation in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Comparison of Chinese Patients with the Same or Similar Mutations in the LDL Receptor Gene in China or Canada. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 1998;18(2):309-15.



11. Mateo-Gallego R, Perez-Calahorra S, Cofán M, Baila-Rueda L, Cenarro A, Ros E, et al. Serum lipid responses to weight loss differ between overweight adults with familial hypercholesterolemia and those with familial combined hyperlipidemia. *J Nutr.* 2014;144(8):1219-26.
12. Watts GF, Pang J, Chan DC, Brunt JNH, Lewis B. Angiographic progression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolaemia treated with non-statin therapy: Impact of a fat-modified diet and a resin. *Atherosclerosis.* 2016;252:82-7.
13. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:1-103.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, et al. primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;1097(18):39033-8.
16. Pang J, Chan DC, Hu M, et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol.* 2019; 13(2):287-300.
17. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. First brazilian guidelines for Familial Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2 Suppl 2):1-28.
18. Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor-bound low density lipoprotein. *Cell.* 1976;9(4PT2):663-74.
19. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: a genetic receptor disease. *Hosp Pract (Off Ed).* 1985;20(11):35-41,45-6.
20. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-7.
21. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):55-68.
22. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1989;79(2):225-32.

23. Santos RD, Maranhão RC. What is new in familial hypercholesterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;25(3):183-8.
24. Harada PH, Miname MH, Benseñora IM, Santos RD, Lotufo PA. Familial hypercholesterolemia prevalence in an admixed racial society: sex and race matter. The ELSA-Brasil. *Atherosclerosis.* 2018;277:273-7.
25. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for Familial Hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardio. (Engl Ed).* 2014;67(9):685-8.
26. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1795-803.
27. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Hypercholesterolaemia: a long term cohorte. *BMJ* 2008;337:a2423.
28. Smith RJ, Hiatt WR. Two new drugs for homozygous familial hypercholesterolemia: managing benefits and risks in a rare disorder. *JAMA Intern. Med.* 2013;173(16):1491-2.
29. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):252-60.
30. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1547-56.
31. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Screening for hypercholesterolaemia versus case finding for familial hypercholesterolaemia: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2000;4(29):1-123.
32. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet.* 2004;66(6):483-7.
33. Jannes CE, Santos RD, Silva PRS, Turolla L, Gagliardi ACM, Marsiglia JDC, et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis.* 2015;238:101-7.
34. Silva PRS, Jannes CE, Oliveira TGM, Miname MH, Rocha VZ, Chacra AP, et al. Evaluation of clinical and laboratory parameters used in the identification of index cases for genetic screening of familial hypercholesterolemia in Brazil. *Atherosclerosis.* 2017;263:257-62.
35. Jojo Genetics Database. [citado dez 2019]. Disponível em: <http://www.jojogenetics.nl/wp/database>.

36. Fundación Hipercolesterolemia Familiar. [citado dez 2019]. Disponible em: <https://www.colesterolfamiliar.org/quienes-somos/la-fundacion-hipercolesterolemia-familiar/>.
37. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, Cruz JJ, Pocoví M et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España: Estudio descriptivo de 819 casos no relacionados. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):487-92.
38. Bourbon M, Alves AC, Alonso R, Mata N, Aguiar P, Padró T, Mata P. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017;262:8-13.
39. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3suppl):S1-S8.
40. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia *J Clin Lipidol*. 2011;5(3suppl):S9-S17.
41. Shafiq N, Singh M, Kaur S, Khosla P, Malhotra S. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD001918.
42. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
43. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2.289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141-54.
44. Marais AD. Dietary lipid modification for mild and severe dyslipidaemias. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(3):337-41.
45. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr*. 1965;17(5):281-95.
46. Oomen CM, Ocké MC, Freskens EJM, Erp-Baart M-AJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet*. 2001;357(9258):746-51.

47. Roos NM, Schouten EG, Katan MB. Consumption of a solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. *J Nutr.* 2001;131:242-5.
48. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1146-55.
49. Mensink RP. *Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis.* Geneva: World Health Organization; 2016.
50. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:S5–S21.
51. Lottenberg AMP. Importância da gordura alimentar na prevenção e no controle de distúrbios metabólicos e da doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):595-607.
52. Jackson KG, Maitin V, Leake DS, Yaqoob P, Williams CM. Saturated fat-induced changes in Sf 60-400 particle composition reduces uptake of LDL by HepG2 cells. *J Lipid Res.* 2006;47(2):393-403.
53. Lee JY, Carr TP. Dietary fatty acids regulate acyl-CoA: cholesterol acyltransferase and cytosolic cholesteryl ester hydrolase in hamsters. *J Nutr.* 2004;134(12):3239-44.
54. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(suppl):986S-90S.
55. Sommerfeld M. Trans unsaturated fatty acids in natural products and processed foods. *Prog. Lipid Res.* 1983;22(3):221-33.
56. Matthan NR, Welty FK, Barrett PH, Harausz C, Dolnikowski GG, Parks JS, et al. Dietary hydrogenated fat increases high-density lipoprotein apoA-I catabolism and decreases low-density lipoprotein apoB-100 catabolism in hypercholesterolemic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):1092-7.
57. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):1-10.
58. Tripodi A, Loria P, Dilengite MA, Carulli N. Effect of fish oil and coconut oil diet on the LDL receptor activity of rat liver plasma membranes. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1083(3):298-304.

59. Spritz N, Mishkel MA. Effects of dietary fats on plasma lipids and lipoproteins: and hypothesis for the lipid-lowering effect of unsaturated fatty acids. *J Clin Invest.* 1969;48(1):78-86.
60. Pan M, Cederbaum AI, Zhang YL, Ginsberg HN, Williams KJ, Fisher EA. Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1277-87.
61. Reaven PD, Grasse BJ, Tribble DL. Effect of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with  $\alpha$ -tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14(4):557-66.
62. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):276-94.
63. Grundy SM. Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(6):1619-35.
64. Jones PJH, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Namchuk GL. Effect of dietary fat selection on plasma cholesterol synthesis in older, moderately hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(4):542-8.
65. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks F. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.
66. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1185-94.
67. Chutkan R, Fahey G, Wright WL, McRorie J. Viscous versus nonviscous soluble fiber supplements mechanisms and evidence for fiber specific health benefits. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012;24(8):476-87.
68. Castellanos-Jankiewicz A, Bosque-Plata L, Tejero ME. Combined effect of plant sterols and dietary fiber for treatment of hypercholesterolemia. *Plant Foods Hum Nutr.* 2014;69(2):93-100.
69. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):338-44.
70. Vanstone CA, Raeini-Sarjaz M, Parsons WE, Jones PJH. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1272-8.

71. Amundsen AL, Ntanos F, Put NV, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(12):1612-20.
72. GyUig H, Siimes MA, Miettinenl TA. Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1995;36(8):1807-12.
73. Jongh S, Vissers Mn, Rol P, Bakker Hd, Kastelein Jjp. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:343-51.
74. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, Svilaas A, Gran JM, et al. Kjetil Retterstøl a Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2016;252:21-7.
75. Sichieri R. Dietary patterns and their associations with obesity in the brazilian city of Rio de Janeiro. *Obes. Res.* 2002;10(1):42-8.
76. Michels, KB, Schulze MB. Can dietary patterns help us detect diet-disease associations? *Nutr Res Rev.* 2005;18(2):241-8.
77. Thomazella MCD. *Efeito da dieta tipo Mediterrânea na função endotelial e inflamação na aterosclerose: estudo comparativo com a dieta TLC (Therapeutic Lifestyle Changes do NCEP – ATP III)* [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 144p.
78. Marchioni DML, Fisberg RM, Góis Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, Abrahão M, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):19-26.
79. Resende ALS, Mattos IE, Koifman S. Dieta e câncer gástrico: aspectos históricos associados ao padrão de consumo alimentar no estado do Pará. *Rev Nutr.* 2006;19(4):511-9.
80. Albuquerque RCR, Monteiro GTR, Pereira RA, Koifman S. Padrões dietéticos e tumores cerebrais: estudo caso-controle no Rio de Janeiro. *Cad Saude Colet.* 2012;20(3):271-9.
81. Stricker MD, Onland-Moret NC, Boer JMA, van der Schouw YT, Verschuren WMM, May AM, et al. Dietary patterns derived from principal componentand k-means cluster analysis: Long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nut. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013(23):250-6.
82. Brasil. Ministério da Saúde. *Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável.* Brasília (DF): Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição; 2006.

83. Brasil. Ministério da Saúde. *Guia alimentar para a população brasileira. 2a 2ed.* Brasília (DF): Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição; 2014.
84. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008/2009: Análise do consumo alimentar pessoal.* Rio de Janeiro (RJ): Coordenação de Trabalho e Rendimento; 2011. 150 p.
85. Castro MA, Baltar VT, Marchioni DM, Fisberg RM. Examining associations between dietary patterns and metabolic CVD risk factors: a novel use of structural equation modelling. *Br J Nutr.* 2016;115(9):1586-97.
86. Martínez-González MA, Gea A. Mediterranean diet: the whole is more than the sum of its parts. *Br J Nutr.* 2012;108(4):577-8.
87. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1628S-44S.
88. Aro A, van Amelsvoort J, Becker W, van Erp-Baart M-A, Kafatos A, Leth T, et al. Trans fatty acids in dietary fats and oils from 14 European Countries: the TRANSFAIR study. *J Food Compos Anal.* 1998;11(2):137-49.
89. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giuliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1299-313.
90. Lorigeril M, Salen P, Martin J-L, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, et al. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1103-8.
91. Mattei J, Sotos-Prieto M, Bigornia SJ, Noel SE, Tucker KL. The mediterranean diet score is more strongly associated with favorable cardiometabolic risk factors over 2 years than other diet quality indexes in puerto rican adults. *J. Nutr.* 2017;147(4):661-9.

92. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, et al. Low-calorie vegetarian versus mediterranean diets for reducing body weight and improving cardiovascular risk profile CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention with Vegetarian Diet). *Circulation*. 2018;137:1103-13.
93. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):289-98.
94. Partearroyo T, Laja A, Varela-Moreiras G. Strengths and weaknesses of food and diet in the Spanish population of the 21st century. *Nutr Hosp*. 2019;36(1):3-6.
95. Levy-Costa R, Sichieri R, Pontesc NS, Monteiro CA. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev Saude Publica*. 2005;39(4):530-40.
96. Moratoya EE, Carvalhaes GC, Wander AE, Almeida LMMC. Mudanças no padrão de consumo alimentar no Brasil e no mundo. *Revista de Política Agrícola*. 2013;22(1):72-84.
97. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):1-10.
98. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
99. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N, Cerezo AS, Muñiz O, et al. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients With Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1278-85.
100. Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, Fuentes-Jiménez F, Mata N, Muñiz-Grijalvo O, et al. Adults with familial hypercholesterolaemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr*. 2019;22(8):1433-43.
101. Machin D, Campbell MJ, Fayers PM, Pinol APY. *Sample size tables for clinical studies*. 2a.ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. 315 p.
102. Lee, PH, Macfarlane, DJ, Lam, TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115.
103. Frisancho AR. New standards of weight and body composition frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4):808-19.



104. Han TS, van Leer EMV, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. *Br Med J.* 1995;311(7017):1401-5.
105. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr. Res.* 1998;18(10):1649-59.
106. Vázquez C, Alonso R, Garriga M, de Cos A, de la Cruz JJ, Fuentes-Jiménez F, et al. Validation of a food frequency questionnaire in Spanish patients with familial hypercholesterolaemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012;22:836-42.
107. Núcleo de estudos e pesquisas em alimentação (NEPA). Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). *Tabela brasileira de composição de alimentos*. 4a. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPAUNICAMP; 2011.
108. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil, 2008/2009*. [citado dez 2019]. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009\\_composicao\\_nutricional/default\\_pdf.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_composicao_nutricional/default_pdf.shtm)>.
109. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de Composición de Alimentos y Guía de practicas*. Madrid: Ediciones Pirámide; 2013.
110. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. 3a ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
111. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, et al. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1550-2.
112. Alvarenga JFR, Quifer-Rada P, Juliano FF, Hurtado-Barroso S, Illan M, Torrado-Prat X, et al. Using extra virgin olive oil to cook vegetables enhances polyphenol and carotenoid extractability: a study applying the sofrito technique. *Molecules.* 2019;24(8):E1555.
113. Friedewald WT, Lavy RI, Fredrickson DS. Estimation to density lipoprotein without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
114. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, Tada MT, Lima I, Jannes CE et al. Association of dietary components with dyslipidemia and low-grade inflammation biomarkers in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia from different countries. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(12):1622-5.

115. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390(10107):2050-62.
116. Santos PC, Morgan AC, Jannes CE, Turolla L, Krieger JE, Santos RD, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):206-10.
117. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2003-9.
118. Macha F, Baigentb C, Catapanoc AL, Koskinasd KC, Casulae M, Badimong L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
119. Øyri LKL, Narverud I, Bogsrud MP, Hansson P, Leder L, Byfuglien MG, et al. Postprandial changes in gene expression of cholesterol influx and efflux mediators after intake of SFA compared with n-6 PUFA in subjects with and without familial hypercholesterolaemia: secondary outcomes of a randomised controlled trial. *J Nutr Sci*. 2019;8:e27.
120. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington (DC): National Academic Press; 2002/2005.
121. Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, Kleber ME, Fauler G, Scharnagl H, et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):291-9.
122. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT, Ning H, Carnethon MR, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA*. 2019;321(11):1081-95.
123. Blesso CN, Fernandez ML. Dietary cholesterol, serum lipids, and heart disease: are eggs working for or against you? *Nutrients*. 2018;10(4):e426.
124. Vincent MJ, Allen B, Palacios OM, Haber LT, Maki KC. Meta-regression analysis of the effects of dietary cholesterol intake on LDL and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):7-16.
125. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Ballantyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimiba add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):795-7.

126. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(10):774-7.
127. Lamantia V, Sniderman A, Faraj M. Nutritional management of hyperapoB. *Nutr Res Rev.* 2016;29(2):202-33.
128. Rahman T, Hamzan NS, Mokhsin A, Rahmat R, Ibrahim ZO, Razali R, et al. Enhanced status of inflammation and endothelial activation in subjects with familial hypercholesterolaemia and their related unaffected family members: a case control study. *Lipids Health Dis.* 2017;16:81.
129. Ridker PM. Clinician's guide to reducing inflammation to reduce atherothrombotic risk: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(25):3320-31.
130. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(3):492-8.
131. Koebnick C, Black MH, Wu J, Shu Y-H, MacKay AW, Watanabe RM, et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile. *Br J Nutr.* 2018;120(11):1230-9.
132. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):969-73.
133. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):248-56.
134. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, Yamasaki M, Hayabuchi H, et al. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res.* 2008;28(5):309-14.
135. Petersson H, Lind L, Hulthe J, Elmgren A, Cederholm T, Risérus U. Relationships between serum fatty acid composition and multiple markers of inflammation and endothelial function in an elderly population. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):298-303.
136. Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2013;39(2):99-110.

137. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington (DC): National Academies Press; 2000.
138. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate*. Washington (DC): National Academies Press; 2005.
139. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press; 2005, 1998.
140. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): National Academies Press; 2001.
141. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (IOM/FNB). *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington (DC): National Academies Press; 1997.
142. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: a review. *Nutrients*. 2014;6(1):231-48.
143. Castiglione D, Platania A, Conti A, Falla M, D'Urso M, Marranzano M. Dietary micronutrient and mineral intake in the Mediterranean Healthy Eating, Ageing, and Lifestyle (MEAL) Study. *Antioxidants* (Basel). 2018;7(7):e79.
144. Aumueller N, Boushey CJ, Franke AA, Cooney RV, Monroe KR, Haiman CA, et al. Diet quality measured by four a priori-defined diet quality indices is associated with lipid-soluble micronutrients in the Multiethnic Cohort Study (MEC). *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(5):703-13.
145. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(12):1708-16.
146. Meydani M. Vitamin E and Atherosclerosis: Beyond Prevention of LDL Oxidation. *J Nutr*. 2001;131(2):366S-8S.
147. Nicolosi RJ, Lawton CW, Wilson TA. Vitamin e reduces plasma low density lipoprotein cholesterol, ldl oxidation, and early aortic atherosclerosis compared with black tea in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res*. 1999;19(8):1201-14.
148. Wolide AD, Zawdie B, Alemayehu T, Tadesse S. Association of trace metal elements with lipid profiles in type 2 diabetes mellitus patients: a cross sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):64.

149. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Effect of magnesium supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017;73:525-36.
150. Ju W, Ji M, Li X, Li Z, Wu G, Fu X, et al. Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clin Nutr.* 2018;37:1512-7.
151. González-Estecha M, Palazón-Brua I, Bodas-Pinedo A, Trasobaresa E, Palazón-Brua A, Fuentes M, et al. Relationship between serum selenium, sociodemographic variables, other trace elements and lipid profile in an adult Spanish population. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;43:93-105.
152. Shidfar F, Aghasi M, Vafa M, Heydari I, Hosseini S, Shidfar S. Effects of combination of zinc and vitamin A supplementation on serum fasting blood sugar, insulin, apoprotein B and apoprotein A-I in patients with type I Diabetes. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2010;61(2):182-91.
153. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin accelerates intracellular apob degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(4):1051-9.
154. Louzada MLC, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saude Publica.* 2015;49:45
155. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Andrianasolo RM, et al. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ.* 2019;365:1451.
156. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):694-9.
157. Bleys J, Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(40):880-7.
158. Zhang P-Y, Xu X, Li X-C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:3091-6.
159. Draganidis D, Jamurtas AZ, Stampoulis T, Laschou VC, Deli CK, Georgakouli K, et al. Disparate habitual physical activity and dietary intake profiles of elderly men with low and elevated systemic inflammation. *Nutrients.* 2018;10(5):e566.

160. Isakov VA, Bogdanova AA, Bessonov VV, Sentsova TB, Tutelyan VA, Lin Y, et al. Effects of multivitamin, multiminerale and phytonutrient supplementation on nutrient status and biomarkers of heart health risk in a russian population: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Nutrients*. 2018;10(2):120.
161. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr*. 2012;142(10):1843-50.
162. Bernat NSO, Trescastro-Lopez EM, Izquierdo JQ. Diferente clasificación de una población adulta por dos índices validados de adherencia a la dieta mediterránea. *Nutr Hosp*. 2019;36(5):1116-22.
163. Cano-Ibanez N, Bueno-Cavanillas A, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Corella D, Freixer G, et al. Effect of changes in adherence to Mediterranean diet on nutrient density after 1-year of follow-up: results from the PREDIMED-Plus Study. *Eur J Nutr*. 2019:1-15.
164. Cavaliere A, Marchi E, Banterle A. Exploring the adherence to the mediterranean diet and its relationship with individual lifestyle: the role of healthy behaviors, pro-environmental behaviors, income, and education. *Nutrients*. 2018;10(2):E141.
165. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17(12):2769-82.
166. Kuczmarski MF, Brewer BC, Rawal R, Pohlig RT, Zonderman AB, Evans MK. Aspects of dietary diversity differ in their association with atherosclerotic cardiovascular risk in a racially diverse us adult population. *Nutrients*. 2019;11(5):e1034.
167. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009825.
168. Stranges S, Takeda A, Martin N, Rees K. Cochrane corner: does the Mediterranean-style diet help in the prevention of cardiovascular disease? *Heart*. 2019;105(22):1691-4.
169. Serra-Majema L, Roman-Vinas B, Sanchez-Villegasa A, Guasch-Ferreg M, Corellah D, Vecchiali C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2019;67:1-55.
170. Magriplis E, Panagiotakos D, Mitsopoulou AV, Karageorgou D, Bakogianni I, Dimakopoulos I, et al. Prevalence of hyperlipidaemia in adults and its relation to the Mediterranean diet: the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(18):1957-67.

171. Karageorgou D, Magriplis E, Bakogianni I, Mitsopoulou AV, Dimakopoulos I, Micha R, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease in Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;S0939-4753(19)30363-1.
172. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids One-Year Randomized, Clinical Trial. *Hypertension*. 2014;64(1):69-76.
173. Michielsen CCJR, Hangelbroek RWJ, Feskens EJM, Afman LA. Disentangling the effects of monounsaturated fatty acids from other components of a mediterranean diet on serum metabolite profiles: a randomized fully controlled dietary intervention in healthy subjects at risk of the metabolic syndrome mol. *Nutr Food Res*. 2019;63:1801095.
174. Peñalvo JL, Oliva B, Sotos-Prieto M, Uzhova I, Moreno-Franco B, León-Latre M, Ordovás JM. Greater adherence to a mediterranean dietary pattern is associated with improved plasma lipid profile: the Aragon Health Workers Study Cohort. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(4):290-7.
175. Soriguer F, García-Escobar E, Morcillo S, García-Fuentes E, Rodríguez de Fonseca F, Olveira G, et al. Mediterranean diet and the Spanish paradox. A hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013;80(2):150-5.
176. Estruch R, Camafort M. Mediterranean Diet and Plasma Lipid Profile Dieta mediterranea y perfil lipídico plasmático. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(4):279-81.
177. Tani S, Matsuo R, Imatake K, Suzuki Y, Takahashi A, Matsumoto N. Association of daily fish intake with serum non-high-density lipoprotein cholesterol levels and healthy lifestyle behaviours in apparently healthy males over the age of 50 years in Japanese: Implication for the anti-atherosclerotic effect of fish consumption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;pii:S0939-4753(19)30358-8.
178. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J. The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: the role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. *Nutrients*. 2019;11(11):e2833.
179. Alvarenga JFR, Quifer-Rada P, Westrin V, Hurtado-Barroso S, Torrado-Prat X, Lamuela-Raventós RM. Mediterranean sofrito home-cooking technique enhances polyphenol content in tomato sauce. *J Sci Food Agric*. 2019;99(14): 6535-45.

180. Khaw K-T, Sharp SJ, Finikarides L, Afzal I, Lentjes M, Luben R, et al. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors in healthy men and women. *BMJ Open*. 2018;8:e020167.
181. Bibiloni MM, Julibert A, Bouzas C, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Nut consumptions as a marker of higher diet quality in a mediterranean population at high cardiovascular risk. *Nutrients*. 2019;11(4): E754.
182. Castaldo L, Narváez A, Izzo L, Graziani G, Gaspari A, Minno G, et al. Red wine consumption and cardiovascular health. *Molecules*. 2019;24(19):e3626.
183. Ye J, Chen X, Bao L. Effects of wine on blood pressure, glucose parameters, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized interventional trials (PRISMA Compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23): e15771.
184. Covas MI, Nyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(5):333-41.
185. Fernandes J, Fialho M, Santos R, Peixoto-Plácido C, Madeira T, Sousa-Santos N, et al. Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition*. 2020;69:110559.
186. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440-6.
187. Ahmad S, Moorthy MV, Demler OV, Hu FB, Ridker PM, Chasman DI, et al. Assessment of Risk Factors and Biomarkers Associated With Risk of Cardiovascular Disease Among Women Consuming a Mediterranean Diet. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e185708.
188. Blaum C, Brunner FJ, Kroger F, Braetz J, Lorenz T, Goßlin A, et al. Modifiable lifestyle risk factors and C-reactive protein in patients with coronary artery disease: Implications for an anti-inflammatory treatment target population. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;10:2047487319885458.
189. Lahoz C, Castillo E, Mostaza JM, Dios O, Salinero-Fort MA, González-Alegre T, et al. Relationship of the adherence to a mediterranean diet and its main components with crp levels in the spanish population. *Nutrients*. 2018;10(3):e379.
190. Summerhill V, Karagodin V, Grechko A, Myasoedova V, Orekhov A. Vasculoprotective role of olive oil compounds via modulation of oxidative stress in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5(188):1-10.



191. Montecucco F, Carbone F, Liberale L, Sahebkar A. Challenges in reducing atherosclerotic inflammation in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;9:2047487319862907.
192. Gaspar IM, Gaspar A. Variable expression and penetrance in Portuguese families with Familial Hypercholesterolemia with mild phenotype. *Atheroscler Suppl.* 2019;36:28-30.
193. Gidding SS. Is diet management helpful in familial. hypercholesterolemia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(2):135-40.
194. Kinnear FJ, Wainwright E, Perry R, Lithander FE, Bayly, Huntley A, et al. Enablers and barriers to treatment adherence in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open* 2019;9:e030290.