



DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

Tesis doctoral

**Hábitos de vida y enfermedad  
cardiovascular en la Hipercolesterolemia  
Familiar**

**Raquel Arroyo Olivares**

**2021**

**Directores de tesis: Prof. José R. Banegas y Dr. Pedro Mata**

## **Agradecimientos Institucionales**

Esta tesis ha sido posible gracias a la Fundación Hipercolesterolemia Familiar y a su gran labor de apoyo clínico, científico y social que tiene como objetivo la prevención cardiovascular mediante la detección, tratamiento, educación y apoyo a las familias con Hipercolesterolemia Familiar.

Gracias también a la “gran familia SAFEHEART” que conforman todas las personas con Hipercolesterolemia Familiar que han participado de forma voluntaria y altruista en estos estudios de investigación y todos los profesionales y centros especializados que participan en el reclutamiento y seguimiento de estos pacientes. Todos ellos hacen posible el avance de la ciencia, así como la mejora en la detección, tratamiento y control de estas personas y contribuyen con su generosidad a que la Hipercolesterolemia Familiar deje de ser una “gran desconocida”.

A todos ellos mi más sentido agradecimiento.

## **Agradecimientos personales**

Al Profesor José Ramón Banegas, por su dirección y orientación, sus sabios consejos, su disposición a ayudar y su enorme paciencia.

A mi mentor, el Dr. Pedro Mata por su confianza, apoyo y generosidad. Gracias por ayudarme a iniciar este apasionante camino y por compartir conmigo este maravilloso proyecto.

A Teresa, el alma de la Fundación, gracias por ser mi maestra y compartir conmigo la pasión por defender los intereses de las personas con Hipercolesterolemia Familiar.

A mis compañeras Virginia y Blanca por su gran trabajo y a mis compañeras de profesión, Gracia y Luiza, por su gran ayuda.

## **Dedicatoria**

A mi madre, padre y hermanos, la mejor familia que nadie pudiera tener y a mi otra familia, Fran, Elena y Paco. Gracias por vuestro amor y apoyo incondicional.

## Índice

Tema	Página
<b>Introducción</b> .....	<b>3</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>24</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>27</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>30</b>
<b>Trabajo 1</b> .....	<b>32</b>
<i>“Los adultos con hipercolesterolemia familiar tienen hábitos de vida y dieta más saludables en comparación con sus familiares no afectados: Estudio SAFEHEART”</i>	
<b>Trabajo 2</b> .....	<b>53</b>
<i>“Asociación de patrones dietéticos con biomarcadores de hiperlipemia e inflamación de bajo grado en adultos con hipercolesterolemia familiar de diferentes países”</i>	
<b>Trabajo 3</b> .....	<b>64</b>
<i>“Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART”</i>	
<b>Conclusiones</b> .....	<b>77</b>
<b>Anexo</b> .....	<b>80</b>
<i>Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 a 3</i>	

## **Introducción**

## **Introducción**

La Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota (HF) es un trastorno genético autosómico dominante del metabolismo de las lipoproteínas, producido principalmente por mutaciones en el gen del receptor LDL (rLDL) y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la apolipoproteína B (APOB) y del gen Propotein Convertase Subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).<sup>1,2</sup>

La HF se caracteriza por una concentración plasmática elevada del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) desde el nacimiento y consecuentemente con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica cardiovascular prematura (ECVP), especialmente a nivel coronario<sup>1,3</sup>. Sin embargo, el riesgo de ECVP entre estos pacientes puede variar ampliamente, incluso en aquellos que comparten la misma mutación<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, otros factores genéticos, biológicos y/o ambientales podrían explicar las diferencias en la carga de enfermedad cardiovascular en esta población<sup>6</sup>.

A pesar de que un diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico con estatinas han demostrado una reducción significativa del riesgo coronario, los pacientes con HF continúan con un elevado riesgo cardiovascular residual<sup>5</sup>.

## **Epidemiología**

La HF es el trastorno genético más frecuente asociado con ECVP. La prevalencia actual se estima en aproximadamente 1 de cada 250 individuos en la población general<sup>7,8</sup>. Por tanto, cerca de 200.000 personas en España presentan este trastorno. En pacientes con síndrome coronario agudo, la prevalencia de HF confirmada genéticamente es del 9% en los casos  $\leq 65$  años y con niveles de C-LDL  $\geq 160$  mg / dL<sup>9</sup> aumentando al 14% en los menores de 45 años. La prevalencia estimada suele ser similar utilizando el diagnóstico basado en el ADN o los criterios de puntuación de la Red de Clínicas de Lípidos Holandeses (DLCN)<sup>10</sup>.

Debido a la exposición a niveles elevados de C-LDL desde el nacimiento, los pacientes con HF pueden presentar enfermedad coronaria desde la tercera década de la vida. Los datos del registro español de HF mostraron que la edad promedio para el primer evento CV fue de 42 años para los hombres y 51 años para las mujeres, siendo el infarto de miocardio el evento más frecuente en los hombres<sup>11</sup>. Sin embargo, la mayoría de los

pacientes desconocen su condición de HF y el diagnóstico con frecuencia se retrasa hasta después del primer evento cardiovascular<sup>12</sup>.

El pronóstico de los pacientes con HF ha mejorado en los últimos 30 años debido a la disponibilidad de tratamientos hipolipemiantes efectivos con estatinas, ezetimiba<sup>13</sup> y recientemente con los inhibidores de la PCSK9 que han demostrado una reducción adicional del C-LDL de hasta un 60%.<sup>14,15</sup> El riesgo cardiovascular se redujo hasta un 79% en aquellos pacientes con HF y sin antecedentes de ECV tratados con estatinas en comparación con los pacientes no tratados<sup>13</sup>.

La HF constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su prevalencia y al elevado riesgo de ECVP asociada. Sin un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, la esperanza de vida de estos pacientes se encuentra reducida entre 20-30 años<sup>16</sup>. Esto, se traduciría en la pérdida potencial de tres a cinco millones de años de vida en España.

### Genética

El receptor de las LDL (rLDL) humano es una glicoproteína de membrana constituida por 839 aminoácidos que interviene en la endocitosis de las LDL hacia el interior de las células. El receptor se organiza en 5 dominios, y es la región amino terminal la que reconoce y se liga a la proteína Apo B-100 de las LDL. Una vez se produce la unión entre las LDL y el rLDL, este complejo es internalizado en un endosoma que se fusiona con los lisosomas celulares cuyas enzimas hidrolizarán el complejo. El gen del rLDL está compuesto por 18 exones que codifican los distintos dominios de la proteína<sup>1</sup>.

La HF se debe principalmente a mutaciones en el gen del rLDL lo que produce una reducción importante en el número de receptores funcionales a nivel hepático y por consiguiente una elevación del C-LDL y del colesterol total en sangre. Hasta la fecha se han descrito más de 1500 mutaciones diferentes a nivel mundial<sup>17</sup> y más de 400 mutaciones en España<sup>18</sup>. Recientemente se ha realizado un análisis de las mutaciones del estudio SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) en el que se describieron 194 variantes, de las que 24 son nuevas<sup>19</sup>. Esto implica que la población española con HF presenta un elevado grado de heterogeneidad genética<sup>18</sup>.

Las mutaciones en el gen del rLDL se clasifican en función de la actividad residual del receptor como mutaciones de tipo alelo nulo, cuando no hay actividad residual del

receptor o esta es mínima e incluye a 1) mutaciones puntuales que causan un codón de parada prematuro (“nonsense”); 2) mutaciones de cambio de un aminoácido que afectan al dominio de unión al ligando (“missense”); 3) pequeñas deleciones o inserciones que causan un cambio en pauta de la lectura de codones (“frameshift”) y un codón de parada prematuro; 4) grandes reordenamientos o variaciones en el número de copias. El resto de las mutaciones puntuales o pequeñas deleciones o inserciones en las que se mantiene la pauta de lectura de los codones (“inframe”) se consideran mutaciones de tipo alelo defectuoso con una actividad residual del receptor<sup>17</sup>.

El mecanismo de herencia de la HF es autosómico dominante, lo que implica que el 50% de los descendientes de un sujeto con HF heredarán la hipercolesterolemia<sup>1</sup>. Por su mecanismo de transmisión, se han descrito las siguientes formas: 1) HF heterocigota, que ocurre cuando un individuo hereda un alelo defectuoso y otro normal del mismo gen; 2) HF homocigota, que se produce cuando un sujeto hereda los dos alelos del gen con la misma mutación (ambos progenitores tienen una HF causada por el mismo defecto genético); 3) HF heterocigota compuesta, que ocurre cuando un individuo hereda ambos alelos del mismo gen con mutaciones distintas. En este último caso, el fenotipo clínico es similar al de la HF homocigota<sup>1</sup>.

#### *Otras causas genéticas de Hipercolesterolemia Familiar*

Aunque en más del 90% de las Hipercolesterolemias Familiares, el defecto molecular se encuentra en el gen del rLDL, existe un porcentaje reducido de casos con una expresión fenotípica similar, pero producidos por mutaciones en otros genes involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas, como las mutaciones localizadas en los genes que codifican la APOB, PCSK9 y la proteína 1 del adaptador del rLDL (LDLRAP1)<sup>1,17,20</sup>.

El Defecto Familiar de apolipoproteína B100 (DFB), se produce por una mutación puntual en el gen de la APOB, localizado en el cromosoma 2 (2p23-24). En este caso, el defecto principal está en la APOB, que es la proteína ligando de las LDL con su receptor, cuya actividad es normal. Se transmite de forma autosómica dominante y se caracteriza por un fenotipo clínico menos severo que la HF heterocigota. El gen que codifica la proteína PCSK9 se encuentra en el cromosoma 1p3216. Esta proteína tiene un papel clave en la degradación del rLDL a nivel hepático, y por tanto contribuye a regular los niveles plasmáticos de C-LDL. En este sentido, favorece la degradación intracelular de los rLDL, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana del hepatocito,

lo que ocasiona una reducción del número de receptores y por tanto un aumento en los niveles de C-LDL. La Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HRA) está causada por una mutación en el gen LDLRAP1 localizado en el cromosoma 1p35-36.1. La proteína adaptadora del rLDL es necesaria para la endocitosis del complejo rLDL-LDL. Este trastorno, se caracteriza por unos niveles de colesterol similares a los encontrados en la HF homocigota, pero en este caso, ambos progenitores suelen tener niveles normales de colesterol y la respuesta al tratamiento hipolipemiante es superior que en la HF homocigota<sup>21</sup>.

### **Diagnóstico clínico y pruebas genéticas**

La detección precoz de la HF es crucial para iniciar el tratamiento y prevenir el desarrollo de ECVP. Se debe sospechar en todos los adultos con un nivel de colesterol total > 300 mg / dL o un nivel de C-LDL > 190 o 220 mg / dL (Figura 1), en aquellos individuos que presentan eventos cardiovasculares antes de los 60 años de edad, y/o en aquellos con signos físicos como xantomas o arco corneal prematuro<sup>7,22-24</sup>. En niños y adolescentes, debe sospecharse cuando el C-LDL es superior a 150 mg / dL<sup>22</sup> o 160 mg /dL<sup>23</sup>. Posteriormente deben investigarse los antecedentes familiares de hipercolesterolemia o ECVP.

Para hacer el diagnóstico clínico de HF, existen diferentes criterios en todo el mundo. Los más utilizados son los criterios de las Clínicas de Lípidos de los Países Bajos (DLCN) que asignan una puntuación a diferentes variables como los niveles de LDL-C, antecedentes familiares de hipercolesterolemia en niños y adultos, antecedentes de ECVP en el individuo y sus familiares, y la presencia de xantomas en tendones y/o arco corneal antes de los 45 años<sup>25</sup> (Tabla 1). De acuerdo con la puntuación final, el diagnóstico puede ser probable (6-7) o de certeza ( $\geq 8$ ).



Figura 1: Estrategia de un adulto con sospecha de HF según diferentes guías. Adaptado de Alonso R et al. Vascular Health and Risk Management 2020;16:11-25.

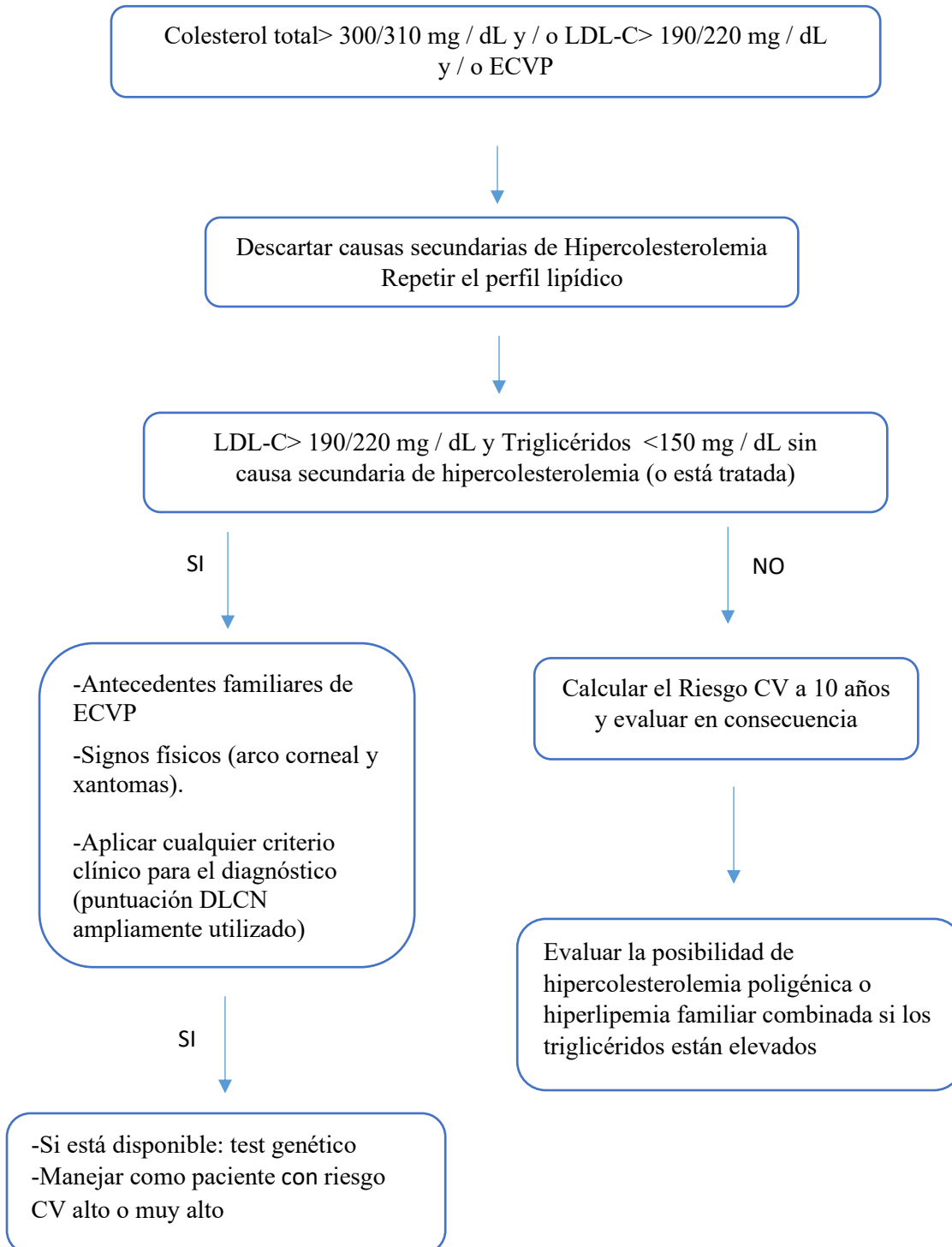


Tabla 1. Criterios diagnósticos del Dutch Lipid Clinic Network (Holanda).\*

Criterios	Puntuación
<b>Historia Familiar:</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular precoz conocida (hombre < 55 años, mujer < 60 años), y/o Familiar de primer grado con cLDL superior al percentil 95 ( $\geq 210$ mg/dl)	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal, y/o niños menores de 18 años con cLDL superior al percentil 95 ( $\geq 150$ mg/dl)	2
<b>Historia Clínica:</b>	
Paciente con enfermedad arterial coronaria precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	2
Paciente con enfermedad vascular cerebral o periférica precoz (hombre < 55 años, mujer < 60 años)	1
<b>Examen Físico:</b>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal antes de los 45 años	4
<b>Niveles de Colesterol:</b>	
cLDL $\geq 330$ mg/dl (8.5 mmol/l)	8
cLDL 250 – 329 mg/dl (6.5 - 8.4 mmol/l)	5
cLDL 190 – 249 mg/dl (5.0 – 6.4 mmol/l)	3
cLDL 155 – 189 mg/dl (4.0 – 4.9 mmol/l)	1
<b>Análisis ADN</b>	
Mutación funcional en el gen RLDL	8
<b>Diagnóstico HF:</b>	
Definitivo: $\geq 8$ puntos	
Probable: 6 – 7 puntos	
Posible: 3 – 5 puntos	

\*World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – a report of a second WHO Consultation. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no.WHO/HGN/FH/CONS/99.2).

Figura 2. Signos clínicos en la Hipercolesterolemia Familiar.



A: Xantomas en tendón de Aquiles. B: Xantomas en tendones extensores de las manos. C: Arco corneal completo en un varón menor de 45 años. D: Xantomas eruptivos y planos en manos y rodillas de un niño de 5 años con HF Homocigota. (*Fotos cortesía de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar*).

#### Detección en cascada familiar

La HF cumple con los criterios de la OMS para el cribado sistemático de una enfermedad: es un trastorno común, la etiología es bien conocida, causa una morbimortalidad cardiovascular prematura, existen criterios para su diagnóstico y tratamientos eficaces<sup>7</sup>.

El cribado en cascada familiar a partir de un caso índice (primer miembro de una familia diagnosticado), ha demostrado ser la estrategia más coste-efectiva para detectar nuevos casos de HF<sup>2,22</sup> Esta estrategia, consiste en la identificación precoz de los familiares de un caso índice ya diagnosticado, mediante la combinación de los niveles de C-LDL y el estudio genético si está disponible. Estas estrategias permiten la identificación de individuos no tratados, que generalmente son más jóvenes y todavía no han presentado ECV<sup>26,27</sup>.

### Diagnóstico genético.

La prueba genética para el diagnóstico de la HF es de nivel 1 según la clasificación del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) debido a su potencial impacto positivo y significativo en la salud pública según las pautas y recomendaciones basadas en la evidencia<sup>28</sup>.

Las pruebas genéticas proporcionan un diagnóstico definitivo del trastorno, ayudan a estratificar el riesgo y mejoran la detección en cascada, lo que facilita el inicio temprano del tratamiento y previene el desarrollo de ECV<sup>17</sup>. Sin embargo, aunque la HF es un trastorno genético bien conocido, las pruebas genéticas están infrutilizadas.

Recibir un diagnóstico médico o una confirmación genética de HF faculta a las personas para tomar el control de su enfermedad, lo que les motiva a iniciar o continuar los cambios de estilo de vida y aumenta la adherencia al tratamiento<sup>29</sup>.

### **Enfermedad cardiovascular en la HF**

El riesgo cardiovascular en la HF es muy elevado. El inicio de la ECV, especialmente el infarto de miocardio, puede ocurrir ya en la tercera década de la vida, y alrededor de 20-30 años antes que sus familiares no afectados o la población en general<sup>30</sup>. En la era previa a las estatinas, la frecuencia de eventos coronarios fatales y no fatales se observó en el 50% de los varones y en el 30% de las mujeres a la edad de 60 años<sup>31</sup>. Análisis recientes de diferentes cohortes han mostrado un riesgo de ECV de 3 a 13 veces mayor en HF en comparación con sus familiares no afectados o la población en general<sup>3,32,33</sup>.

Recientemente, Khera et al mostraron que a un mismo nivel de C-LDL los pacientes con HF confirmada genéticamente tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar ECV en comparación con individuos sin una mutación patógena. Estos datos confirman la mayor exposición acumulada a un alto nivel de C-LDL ya que la HF se expresa desde el nacimiento<sup>34</sup>.

El pronóstico de estos pacientes ha mejorado en los últimos 30 años. Los estudios observacionales han demostrado una reducción en la mortalidad coronaria después del uso de estatinas<sup>13</sup>. Un análisis reciente del Registro Simon Broome en el Reino Unido, que incluyó a 3553 pacientes con HF, confirmó el beneficio del tratamiento con estatinas para reducir la mortalidad por ECV, especialmente en los hombres<sup>35</sup>.

No obstante, en los últimos años, diferentes cohortes prospectivas continúan mostrando un mayor riesgo de ECV y mortalidad en pacientes con HF en comparación con la población general, lo que significa que estos pacientes aún tienen un mayor tiempo de exposición a un colesterol elevado y un mayor riesgo residual<sup>36-38</sup>. Por tanto, es importante estudiar precozmente a los familiares de un caso ya diagnosticado mediante la detección en cascada, una estrategia que ha demostrado ser coste-eficaz<sup>39</sup>, y ayuda a identificar a los casos con expresiones clínicas menos severas y que están sin tratamiento.

### Factores de riesgo

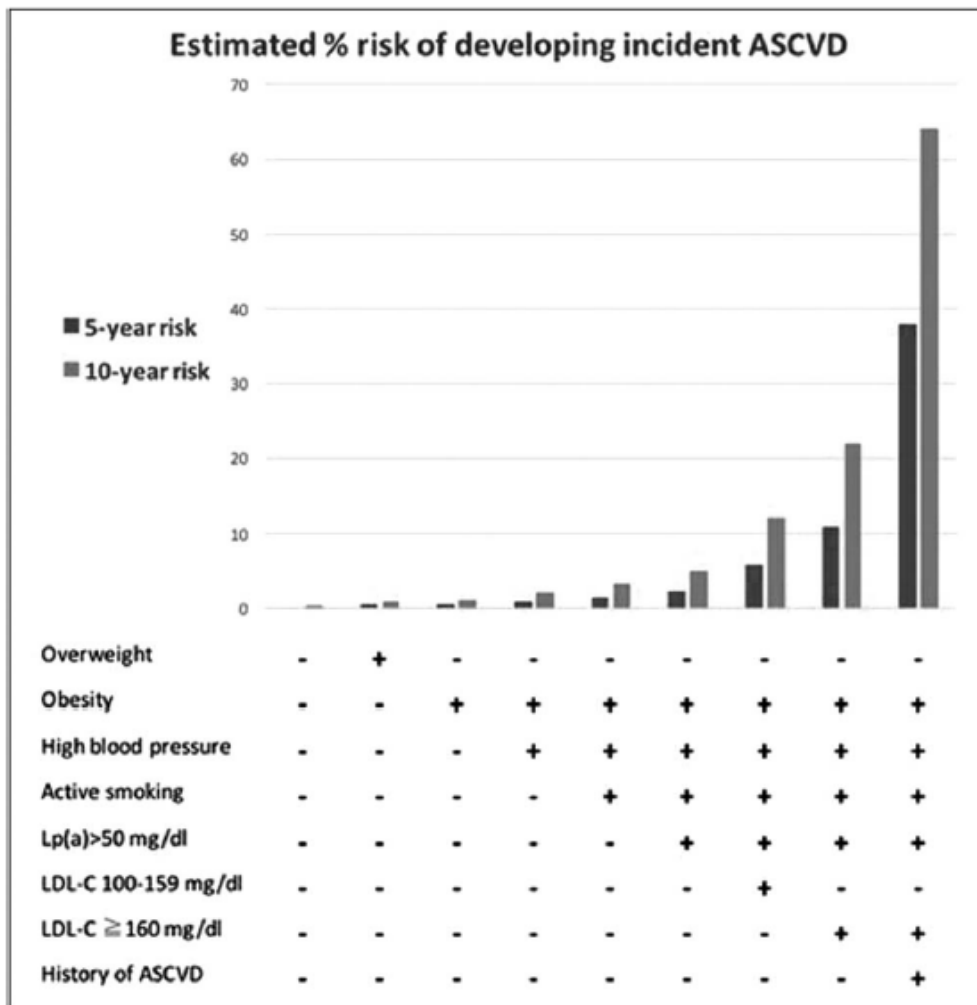
El riesgo cardiovascular en la HF es muy variable de un individuo a otro<sup>30,40</sup>. Diferentes estudios de cohortes de HF retrospectivos, transversales y observacionales que utilizan diferentes criterios diagnósticos, han demostrado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la HF. Al igual que en la población general, la edad, el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo, el C-HDL y los antecedentes familiares de ECV son los predictores independientes más importantes asociados con la enfermedad cardiovascular en la HF<sup>6,12,41,42</sup>. El papel de la lipoproteína (a) [Lp (a)] como un predictor de ECV en la HF ha sido controvertido, en parte debido a aspectos metodológicos en la determinación de los niveles de Lp (a) y en el diseño de los estudios<sup>43,44</sup>. En el análisis transversal de 670 adultos con HF con diagnóstico molecular de Montreal-FHSCORE, los niveles de Lp (a) no fueron diferentes entre aquellos con y sin ECV y la adición de Lp (a) al modelo multivariante no agregó ningún valor a la predicción de ECV<sup>41</sup>.

De manera diferente, un análisis transversal de la población SAFEHEART mostró que la Lp (a) es un predictor independiente de ECV en hombres y mujeres con HF, especialmente en aquellos con mutaciones más graves<sup>45</sup>. Además, en una publicación reciente del mismo estudio, después de un seguimiento medio de 5 años, también se observa que la Lp (a) mayor de 50 mg / dl es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de ECV por lo que se deben medir sus niveles en los pacientes con HF<sup>46,47</sup>

Recientemente, el estudio SAFEHEART fue capaz de proporcionar, a partir de datos pertenecientes a 2404 adultos con HF, suficiente información para desarrollar la primera ecuación para predecir cuantitativamente el riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria (SAFEHEART-RE) en los pacientes con HF con un índice C de

Harrell de 0,85. Esta ecuación muestra que el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes puede estimarse en pacientes con HF utilizando las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes personales de ECV, presencia de hipertensión, IMC, tabaquismo y niveles plasmáticos de C-LDL y Lp (a)<sup>46</sup>(Fig. 2).

Figura 3. Riesgo a 5 y 10 años de desarrollar ECV para hombres de 66 años con HF y C-LDL<100 mg / dl. Se observan los cambios en el riesgo estimado según se modifican los distintos factores de riesgo. Tomado de Pérez de Isla L, et al. Circulation 2017; 135:2133–2144.



Papel de la imagen en la Aterosclerosis subclínica y en la estratificación del riesgo CV

En los últimos años, diversos estudios han sugerido una gran variación en la presencia y distribución de lesiones ateroscleróticas en la HF, así como en la presencia de calcio en las arterias coronarias (CAC), un marcador de la carga de placa aterosclerótica<sup>48,49</sup>. La presencia y el grado de CAC predicen eventos coronarios en pacientes con HF

asintomáticos de mediana edad tratados con estatinas y esto está mediado en parte por asociaciones con otros factores de riesgo, particularmente la carga de LDL-C-años<sup>49,50</sup>. Además, la presencia de aterosclerosis subclínica en un Angio-TAC coronario puede alertar de la necesidad de intensificar la terapia hipolipemiente y concienciar al paciente sobre la necesidad de mejorar sus hábitos de vida<sup>51</sup>. Por lo tanto, la evaluación de la aterosclerosis subclínica puede ser una herramienta valiosa para estratificar mejor el riesgo de ECV y mejorar el manejo clínico en los pacientes con HF. El documento de consenso español de HF recomienda evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica a partir de los 30 años en varones y 40 años en mujeres, o antes, si hay otros factores de riesgo cardiovascular<sup>22</sup>.

## **Tratamiento de la HF**

### Objetivos del tratamiento.

En los últimos años, los objetivos de C-LDL en la HF han sufrido cambios importantes. La declaración de consenso de la EAS (Sociedad Europea de Aterosclerosis) para el manejo de la dislipidemia recomendó objetivos de C-LDL por debajo de 70 mg / dL para adultos con HF y ECV o diabetes, y por debajo de 100 mg / dL para aquellos casos con HF sin ECV o diabetes<sup>7, 52</sup>. Las guías también recomiendan una reducción relativa en los niveles de C-LDL de al menos un 50% de los valores de referencia<sup>2,22,23</sup>.

Debido a los elevados niveles basales de C-LDL, los pacientes con HF tienen dificultades para alcanzar los objetivos recomendados por las guías<sup>52,53</sup>. Sin embargo, la cohorte SAFEHEART muestra una mejor tendencia en la consecución de objetivos en C-LDL en los últimos años<sup>40,53-55</sup>.

### Hábitos de vida

La prevención de la ECV en los pacientes con HF requiere de un manejo integral en el control de los FRCV, siendo las actuaciones sobre el estilo de vida la piedra angular del tratamiento y de la prevención de la enfermedad cardiovascular. La importancia de los cambios en el estilo de vida dirigidos a mejorar la dieta, evitar el sobrepeso y el tabaquismo junto con la actividad física es el primer paso en el tratamiento de la HF y ha sido enfatizada por las guías clínicas tanto para la prevención primaria como

secundaria de ECV<sup>56</sup>. Las mencionadas recomendaciones también son fundamentales en los pacientes con HF<sup>2,30</sup>.

#### *Dieta y HF*

El interés en la dieta para ayudar a controlar los niveles de colesterol ha existido desde que se identificó el colesterol elevado como un factor de riesgo para la enfermedad coronaria<sup>56</sup>. Las observaciones a nivel poblacional, sugieren que los países con mayor ingesta de grasas saturadas y colesterol dietético tuvieron niveles de colesterol medio más altos y tasas más altas de enfermedad coronaria<sup>57</sup>.

En pacientes con HF, las reducciones en la grasa saturada de la dieta producen una reducción del colesterol LDL y disminuyen el riesgo de enfermedad arterial coronaria<sup>58</sup>. En función de la dieta basal y de la disminución en el aporte de grasa saturada se pueden obtener reducciones en el C-LDL de hasta un 15%<sup>59</sup>.

Además, la sustitución de grasa saturada por monoinsaturada derivada principalmente del aceite de oliva no solo reduce el C-LDL sino que también protege de la oxidación de las LDL y previene la mortalidad CV<sup>60,61</sup>.

Los estudios genéticos ayudan a calcular el beneficio de la reducción de los lípidos mediante la dieta y los estudios de interacción entre el gen y el ambiente sugieren que aquellos con causas genéticas de hipercolesterolemia tendrán mayores beneficios al mejorar los hábitos de vida que aquellos sin riesgo genético<sup>62</sup> y este hallazgo se extiende a pacientes con HF<sup>63</sup>.

La dieta saludable recomendada para la HF es esencialmente una dieta baja en grasas saturadas, grasa trans y colesterol, en el contexto de dietas centradas en la prevención cardiovascular como una dieta tipo mediterránea. Tanto en niños a partir de los 6 años como en adultos, se pueden utilizar alimentos enriquecidos en estanoles/esteroles vegetales que pueden reducir un 8-10% el C-LDL<sup>63,64</sup>. Todas las recomendaciones referidas al estilo de vida deben ajustarse a la cultura y preferencias del individuo<sup>30,63</sup>.

El manejo de la dieta y los hábitos de vida es complementario a la farmacoterapia y es la única opción de tratamiento para ciertos grupos, como niños <8 años, mujeres embarazadas e individuos con una variante genética patogénica que aún no se ha expresado fenotípicamente como hipercolesterolemia<sup>34,63</sup>. Muchos pacientes con HF tienen comorbilidades<sup>65</sup>, como obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad coronaria,



que deben tratarse de acuerdo con las directrices específicas de la enfermedad<sup>2,66</sup>. Un enfoque multidisciplinar en el manejo de la hipercolesterolemia, que incluya a profesionales de la nutrición continua siendo esencial en el tratamiento de la HF<sup>67</sup>.

### Tratamiento farmacológico hipolipemiante

Todo adulto con HF debe ser tratado con fármacos hipolipemiantes desde el momento del diagnóstico, ya que en la mayoría de los casos las medidas sobre los hábitos higiénico-dietéticos no suelen ser por sí solas, suficientes para alcanzar objetivos terapéuticos en el C-LDL.

#### *Estatinas*

Las estatinas son la base del tratamiento en la HF y se pueden administrar a partir de los 8-10 años. Actúan inhibiendo la enzima 3hidroxi-3-metilglutamil-coenzimaA reductasa, disminuyendo la síntesis de colesterol en el hígado y aumentando la expresión del rLDL en la superficie celular, lo que conlleva un mayor aclaramiento de las LDL del plasma.

La utilidad de las estatinas está respaldada recientemente por datos de cohortes y registros<sup>38,68,69</sup>. La base del tratamiento es el uso de una estatina potente como atorvastatina o rosuvastatina, generalmente en dosis altas, que han demostrado eficacia y seguridad en los pacientes con HF<sup>26,53</sup>.

#### *Ezetimibe y otros agentes hipolipemiantes*

Debido a los elevados niveles de C-LDL, una proporción sustancial de pacientes que reciben estatinas no alcanzan los objetivos de colesterol LDL<sup>41,70</sup> y necesitan más de un fármaco para alcanzar el objetivo terapéutico. A menudo se requiere la adición de ezetimiba un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol de la dieta y de origen biliar, que produce una reducción adicional de un 20-25% en el C-LDL cuando se añade al tratamiento con estatinas<sup>71-73</sup>. En algunos casos, se pueden utilizar resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, Colestipol y Colesevalam) y/o fibratos si existe hipertrigliceridemia<sup>74,75</sup>.

#### *Inhibidores de la PCSK9*

A pesar de los tratamientos descritos anteriormente, muchos pacientes con HF todavía tienen un alto riesgo residual de ECV<sup>40,76</sup>, y se requiere una reducción adicional del

nivel de C-LDL con nuevos fármacos biológicos como los anticuerpos monoclonales que bloquean la enzima proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). La inhibición de la PCSK9 aumenta el catabolismo hepático de las partículas de C-LDL además de lo realizado por la dieta, las estatinas y la ezetimiba al regular aún más la actividad del rLDL<sup>77</sup>. Los pacientes con HF fueron una de las poblaciones estudiadas tanto en el programa PROFICIO con evolocumab como en el programa ODYSSEY con alirocumab<sup>76</sup>. En general, en pacientes con HF que reciben dosis máximas toleradas de una estatina y ezetimiba, los inhibidores de PCSK9 pueden reducir adicionalmente el nivel de colesterol LDL en aproximadamente un 60%, con más del 80% de los pacientes logrando los objetivos de tratamiento recomendados<sup>76</sup>, y las respuestas son similares en todos los tipos y clases de mutaciones<sup>78</sup>. También se han descrito reducciones moderadas en el nivel de Lp (a) de hasta un 25-30%<sup>76</sup>.

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (Volume II)*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). McGraw-Hill, NY, USA, 2863– 2913 (2001).
2. Watts GF, Gidding SS, Mata P, et al. Familial Hypercholesterolaemia: Evolving Knowledge for Designing Adaptive Models of Care. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(6):360-377.
3. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004-10.
4. Umans-Eckenhausen M, Sijbrands E, Kastelein J, Defesche J. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation*. 2002;106(24):3031-6.
5. Sharifi M, Higginson E, Bos S, et al. Greater preclinical atherosclerosis in treated monogenic familial hypercholesterolemia vs. polygenic hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2017; 263:405–411.
6. Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment in Familial Hypercholesterolemia: Does One Size Fit All? *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(6):445-452.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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.

8. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD et al. Estimating the Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(9):e016461.
9. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E, et al. Genetically Confirmed Familial Hypercholesterolemia in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(14):1732–40.
10. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019;35(10):1322–31.
11. Alonso R, Castillo S, Civeira F, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002;118(13):487–92.
12. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9(3):240–9.
13. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337(nov11 1):a2423–a2423.
14. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(6):1448–57.
15. Kastelein JJP, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(1):195–203.e4.
16. Familial Hypercholesterolaemia: report of a WHO consultation. World Health Organization, Human Genetics Programme, Division of Noncommunicable Diseases. WHO/HGN/FH/CONS/98.7. Paris, October 1997.
17. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662-680.
18. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis* 2012;221(1):137–42.
19. Bourbon M, Alves AC, Alonso R, et al. Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Relation in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Atherosclerosis* 2017;262:8–13.
20. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223(2):262–8.
21. D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, et al. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(3):279–88.

22. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria*. 2014. doi:10.1016/j.aprim.2013.12.015
23. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1095.
24. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11-25.
25. Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. *JAMA Cardiol*. 2020;5(2):217-229.
26. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med* 2016;375(17):1628–37.
27. Rubio-Marín P, Michán-Doña A, Maraver-Delgado J, et al. Cascade screening program for familial hypercholesterolemia. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):280-286.
28. Centers for disease control and prevention, Office of Public Health Genomics. Genomics tests and family health history by levels of evidence: tier 1. Available from: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/tier.htm>.
29. Kinnear FJ, Wainwright E, Perry R, et al. Enablers and barriers to treatment adherence in heterozygous familial hypercholesterolaemia: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open* 2019;9(7):e030290.
30. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-92.
31. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969;2(7635):1380–2.
32. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, et al. Mutations Causative of Familial Hypercholesterolaemia: Screening of 98 098 Individuals From the Copenhagen General Population Study Estimated a Prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1384-94.
33. Villa G, Wong B, Kutikova L, et al. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Hear journal Qual care Clin outcomes* 2017;3(4):274–80.
34. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.

35. Humphries SE, Cooper JA, Seed M, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis* 2018;274:41–6.
36. Mundal L, Igland J, Ose L et al. Cardiovascular Disease Mortality in Patients With Genetically Verified Familial Hypercholesterolemia in Norway During 1992-2013. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(2):137-144.
37. Mundal LJ, Igland J, Veierød MB, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2018;104(19):1600–7.
38. Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Relatives Identified by Cascade Screening. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005435.
39. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a Cascade Screening Program for the Early Detection of Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(1):260–71.
40. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, 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.
41. Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal-FH-SCORE: A New Score to Predict Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(1):80-86.
42. Silva PRS, Jannes CE, Marsiglia JDC, et al. Predictors of cardiovascular events after one year of molecular screening for Familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016;250:144–50.
43. de Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJA, et al. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 2003;253(2):161–8.
44. Nenseter MS, Lindvig HW, Ueland T, et al. Lipoprotein(a) Levels in Coronary Heart Disease-Susceptible and -Resistant Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011;216(2):426-32.
45. Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(19):1982–9.
46. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Circulation* 2017;135(22):2133–44.
47. Ellis K, Perez de Isla L, Alonso R et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 12;73:1029-1039.

48. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, et al. Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(9):1797–804.
49. Perez de Isla L, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography Findings and Their Therapeutic Implications in Asymptomatic Patients With Familial Hypercholesterolemia. Lessons From the SAFEHEART Study. *J Clin Lipidol* 2018;12(4):948-957.
50. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
51. Shapiro MD, Fazio S. "Taking a look under the hood"-imaging the phenotypic heterogeneity of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018 Sep-Oct;12(5):1095-1098.
52. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
53. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Muñoz-Grijalvo O. et al. Long-term Effect of 2 Intensive Statin Regimens on Treatment and Incidence of Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Study. *J Clin Lipidol* 2019;13(6):989-996.
54. Mata N, Alonso R, Badimón L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011;10:94.
55. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R et al. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Oct;73(10):828-834.
56. McGill HC. The relationship of dietary cholesterol to serum cholesterol concentration and to atherosclerosis in man. *Am J Clin Nutr* 1979;32(12 Suppl):2664–702.
57. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, et al. Dietary Saturated and Trans Fatty Acids and Cholesterol and 25-year Mortality From Coronary Heart Disease: The Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24(3):308-15.
58. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017;136(3):e1-e23.
59. Shafiq N, Singh M, Kaur S, et al. Dietary Treatment for Familial Hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001918.
60. Mata P, Alonso R, López-Farré A, et al. Effect of dietary fat saturation on low density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1347-1355.

61. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, 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.
62. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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):2459-2472.
63. Gidding SS. Special Commentary: Is Diet Management Helpful in Familial Hypercholesterolemia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(2):135–40.
64. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, et al. A Comparison of the LDL-cholesterol Lowering Efficacy of Plant Stanols and Plant Sterols Over a Continuous Dose Range: Results of a Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85(1):9-28.
65. Paquette M, Baass A. Predicting cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2018;29(4):299–306.
66. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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(24):e1082-e1143.
67. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):129–69.
68. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, et al. Statins in Familial Hypercholesterolemia: Consequences for Coronary Artery Disease and All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(3):252–60.
69. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014;312(10):1055–7.
70. Hartgers ML, Besseling J, Stroes ES et al. Achieved LDL Cholesterol Levels in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Model That Explores the Efficacy of Conventional and Novel Lipid-Lowering Therapy. *J Clin Lipidol* 2018;12(4):972-980.e1.
71. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A Community-Based, Randomized Trial of Ezetimibe Added to Statin Therapy to Attain NCEP ATP III Goals for LDL Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients: The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(5):587-95.
72. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(17):1421–9.

73. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387–97.
74. Watts GF, Pang J, Chan DC, et al. 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.
75. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(12):1289–97.
76. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial Hypercholesterolemia Treatments: Guidelines and New Therapies. *Atherosclerosis* 2018;277:483–92.
77. Ward NC, Page MM, Watts GF. PCSK9 Inhibition 2018: Riding a New Wave of Coronary Prevention. *Clin Sci* 2019;133(2):205-224.
78. Defesche JC, Stefanutti C, Langslet Get al. Efficacy of Alirocumab in 1191 Patients With a Wide Spectrum of Mutations in Genes Causative for Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017;11(6):1338-1346.e7.



## **Justificación**

## **Justificación**

La HF afecta a unas 200.000 personas en España y representa un importante problema de salud pública, debido a la elevada carga de morbilidad cardiovascular prematura que implica y a que la mayoría de los pacientes están sin diagnosticar. Además, al ser un trastorno genético con un patrón de herencia autosómico dominante, supone también una importante carga de enfermedad cardiovascular en la familia, ya que la probabilidad de transmitirlo de padres a hijos es de un 50%. Por otro lado, y como dato positivo, es una enfermedad que cuenta con un diagnóstico y un tratamiento sencillos que son coste-eficaces, por lo que resulta prioritario centrar los esfuerzos en realizar un diagnóstico precoz de estos pacientes, para evitar o minimizar las graves consecuencias de la ECV prematura, mediante la implantación precoz del tratamiento hipolipemiante junto con las recomendaciones respecto a los hábitos de vida, especialmente la dieta que es uno de los factores ambientales más importantes en la modificación del c-LDL y de otros factores de riesgo cardiovascular.

Por tanto, es importante conocer los hábitos de vida especialmente los referidos a la alimentación en la población española de HF y su grado de adherencia a una dieta saludable. Particularmente, es interesante comparar la dieta que sigue una población de alto riesgo CV como la de HF con la de la población general, con el propósito de poner en marcha las medidas de mejora orientadas a minimizar el riesgo de ECV y muerte prematura de estos individuos, contribuyendo de este modo a aumentar su esperanza de vida.

Por otro lado, en los últimos años ha habido controversias en las guías sobre el tipo de dieta recomendada para los pacientes con HF. La dieta tipo mediterránea, caracterizada por un consumo elevado de grasa constituida mayoritariamente por ácidos grasos monoinsaturados (derivados del aceite de oliva), contrasta con la dieta clásica para reducir el colesterol en la que la recomendación principal es la reducción del consumo total de grasa restringiendo el consumo de ácidos grasos saturados. Por este motivo es importante comparar los componentes de la dieta de una población de HF con un patrón dietético típicamente mediterráneo como la española con otra población de HF con dieta baja en grasa saturada y elevada en grasa poliinsaturada e identificar aquellos aspectos que puedan tener un impacto positivo en la salud cardiovascular y sean susceptibles de modificación.

Por último, es importante conocer en una muestra de la población española con HF, el riesgo cardiovascular, la incidencia de eventos cardiovasculares, las características del tratamiento hipolipemiante y la consecución de objetivos en C-LDL. Esto, nos ayudará a mejorar los modelos de atención para la salud, individualizando el manejo terapéutico de los pacientes con HF en función de su riesgo. Además, ayudará en la educación a los médicos y servirá para definir prioridades en las guías terapéuticas, así como en las políticas de planificación de la salud con el fin de prevenir la ECV en esta población de elevado riesgo.

## **Objetivos**

## Objetivos

### OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es describir y evaluar los hábitos de vida, especialmente la dieta y describir la incidencia de enfermedad cardiovascular y el manejo terapéutico en una amplia muestra de pacientes españoles con diagnóstico genético de HF.

### OBJETIVOS GENERALES

- OBJETIVO 1: Describir los hábitos de vida especialmente los referidos a la alimentación y el grado de adherencia a una dieta tipo mediterránea.
- OBJETIVO 2: Evaluar la asociación de una dieta baja en grasas saturadas versus una dieta mediterránea, mediante marcadores lipídicos y de inflamación.
- OBJETIVO 3: Determinar la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de sufrir un evento y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiente y la consecución de objetivos de C-LDL

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### OBJETIVO 1:

Describir los hábitos de vida especialmente los referidos a la alimentación y el grado de adherencia a una dieta tipo mediterránea en la población mayor de 18 años de la cohorte de HF en España SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study).

Objetivos secundarios:

1.1 Describir las características dietéticas y nutricionales analizando el consumo de nutrientes y alimentos y la calidad de la grasa de los individuos diagnosticados genéticamente de HF y sus familiares no afectados.

1.2 Describir el consumo de tabaco y la actividad física de los individuos diagnosticados genéticamente de HF y sus familiares no afectados.

1.3 Comparar los hábitos de vida de los sujetos afectados y sus familiares no afectados de HF

1.4 Analizar la adherencia a un patrón de dieta Mediterránea.

**OBJETIVO 2:**

Analizar la asociación de una dieta baja en grasa saturada y rica en grasa poliinsaturada frente a una dieta mediterránea mediante marcadores lipídicos y de inflamación en adultos con diagnóstico genético de HF de Brasil y España.

Objetivos secundarios

2.1 Describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos con HF en Brasil y España, así como la prevalencia de ECV en ambos grupos.

2.2 Describir y comparar marcadores lipídicos y de inflamación en adultos con diagnóstico genético de HF de Brasil y España.

2.3 Describir y comparar el consumo de macronutrientes y la calidad de la grasa de la población HF de Brasil y España.

2.4 Evaluar la asociación de componentes dietéticos con marcadores lipídicos y de inflamación.

**OBJETIVO 3:**

Conocer la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiante y la consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con HF en España.

Objetivos secundarios:

3.1 Describir y comparar las características clínicas de los sujetos con HF en el momento de la inclusión en la cohorte y en su último seguimiento.

3.2 Describir y comparar el manejo terapéutico y la consecución de objetivos de los sujetos con HF en el momento de la inclusión en la cohorte y en su último seguimiento.

3.3 Describir y comparar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular según la ecuación SAFEHEART-RE (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study-Risk Equation) de los sujetos con HF en el momento de la inclusión en la cohorte y en su último seguimiento.

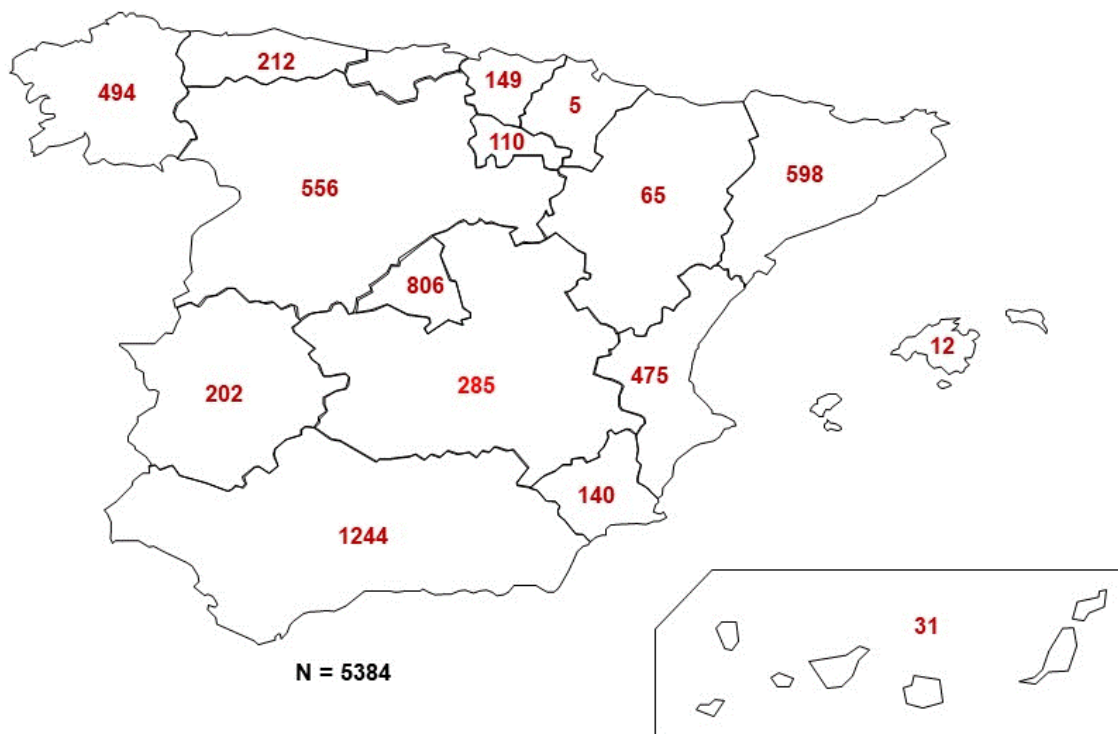
3.4 Analizar la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares.

## **Metodología**

## Metodología

Los datos para los trabajos de esta tesis fueron extraídos del estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo de HF en España (SAFEHEART, SpAnish Familial hypErcHolEsterolaemiA CohoRt STudy). Para el objetivo 2 se contó además con datos del Programa de detección genética de HF de Brasil (Hipercol Brasil).

El SAFEHEART (<https://www.colesterolfamiliar.org/estudio-safeheart>) es un estudio prospectivo a largo plazo, abierto y multicéntrico, de seguimiento de una cohorte de personas con diagnóstico genético de HF, que se realiza en colaboración con 30 centros hospitalarios de España y está coordinado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Los objetivos del estudio son evaluar la morbimortalidad cardiovascular y conocer los factores pronósticos y los mecanismos que influyen en el desarrollo de la enfermedad coronaria en la HF utilizando una aproximación multidisciplinar. El estudio comenzó en el 2004 y hasta el año 2020 se han incluido 5.384 casos, correspondientes a 989 familias.



En cada uno de los análisis que se realizan se definen las variables de acuerdo con las guías clínicas vigentes sobre el manejo del paciente con HF y se utilizan las técnicas estadísticas apropiadas para los objetivos.



### **Trabajo 1**

#### **“Los adultos con hipercolesterolemia familiar tienen hábitos de vida y dieta más saludables en comparación con sus familiares no afectados: Estudio SAFEHEART”**

Publicado en: *Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, 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 Jun;22(8):1433-1443. Ver Anexo I.*

#### **RESUMEN:**

**Objetivo:** Los hábitos de vida son claves en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar (HF). Este estudio analiza los hábitos de alimentación, adherencia a dieta mediterránea y actividad física en la población adulta con y sin HF del estudio SAFEHEART.

**Métodos:** Estudio transversal en 3.714 individuos  $\geq 18$  años con diagnóstico genético de HF (n=2.736) y sus familiares no afectados (n=978) sin intervención dietética. El consumo habitual de alimentos se evaluó con un cuestionario validado de frecuencia de consumo alimentario.

**Resultados:** Los pacientes con HF tuvieron una ingesta total de energía menor que los no afectados (2.049 y 2.181 kcal/día respectivamente en varones y 1.909 y 2.037 kcal/día en mujeres;  $p < 0,005$ ). El porcentaje de energía procedente de las grasas fue menor en los sujetos con HF (35% en varones y 36% en mujeres) que en aquellos no afectados (38% en ambos sexos;  $p < 0,005$ ), debido al menor consumo de grasas saturadas. El consumo de verduras, pescado y lácteos desnatados fue mayor en los pacientes con HF ( $p < 0,005$ ). Los pacientes con HF mostraron mayor adherencia a la dieta mediterránea que los familiares no afectados ( $p < 0,005$ ). El tabaquismo activo fue menor y la actividad física moderada mayor en las personas con HF que en los sujetos no afectados, especialmente en las mujeres ( $p < 0,005$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes adultos con HF tienen hábitos de vida más saludables que sus familiares no afectados. Consumen una dieta más saludable, realizan más actividad física y fuman menos.

## **INTRODUCCIÓN**

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético, que se expresa desde el nacimiento y se caracteriza por un aumento en la concentración plasmática del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y por un mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular prematura (ECVP), especialmente enfermedad coronaria<sup>1</sup>. Generalmente se produce por mutaciones en el gen del receptor LDL (r-LDL) y con menor frecuencia en los genes de la apolipoproteína B (APOB) y de la proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)<sup>1</sup>.

Aunque la HF tiene un elevado riesgo cardiovascular, la prevalencia de ECVP varía considerablemente en diferentes cohortes y países, incluso en casos que comparten la misma mutación<sup>2-4</sup>. Esto sugiere que factores ambientales, metabólicos y genéticos podrían explicar las diferencias en la carga de enfermedad cardiovascular en estos pacientes<sup>5</sup>. De hecho, un estudio reciente de la cohorte de HF en España (SAFEHEART) ha identificado el aumento del índice de masa corporal y la hipertensión arterial como predictores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con HF<sup>6</sup>.

La dieta es uno de los factores ambientales más importantes en la modificación del c-LDL y de otros factores de riesgo cardiovascular en población general<sup>7-9</sup>. Sin embargo, los estudios en población con HF son escasos. Estudios realizados en niños con HF en Noruega muestran que la dieta influye sobre el perfil lipídico, y que éste mejora después de un consejo dietético centrado fundamentalmente en reducir el consumo de grasas saturadas<sup>10,11</sup>. Aunque la mayoría de los pacientes con HF van a necesitar tratamiento hipolipemiente crónico<sup>12-14</sup>, las distintas guías de práctica clínica proponen además una serie de recomendaciones dietéticas y nutricionales como parte de su tratamiento<sup>12,15,16</sup>. Hasta la fecha no hay ningún estudio en población adulta con HF que analice detalladamente la ingesta de alimentos y nutrientes y evalúe la calidad y la adherencia a una dieta saludable. El principal objetivo del presente estudio es describir los hábitos de vida especialmente los referidos a la alimentación y el grado de adherencia a una dieta tipo mediterránea en la población mayor de 18 años de la cohorte SAFEHEART<sup>17</sup>.

## **MÉTODOS**

### **Diseño del estudio y participantes**

Los datos se obtuvieron a partir de la cohorte del estudio SAFEHEART, cuyo diseño y metodología se han descrito previamente<sup>17</sup>. Brevemente, se trata de un estudio

prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional de una cohorte de individuos con diagnóstico genético de HF y sus familiares no afectados en España. Desde Enero de 2.004 hasta Enero de 2.016, se han incluido 4.217 sujetos pertenecientes a 829 familias. Para este estudio, se han excluido a los <18 años (n=269), a los que no contaban con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) a la inclusión (n=230) y a aquellos cuyo aporte calórico era excesivamente elevado (>3.500 kcal/día para las mujeres y >4.200 kcal/día para los varones) o excesivamente bajo (<500 kcal/día para las mujeres y <800 kcal/día para los varones) para evitar valores atípicos<sup>18</sup> (n=4). Por lo tanto, el análisis se ha realizado en 3.714 individuos.

A la inclusión en el estudio, los participantes cumplimentaron un CFCA de 113 ítems previamente validado para esta población<sup>19</sup>. En el CFCA se preguntó a los participantes por el consumo de cada alimento realizado durante el año anterior, especificando el tamaño de la porción habitual, y recogiendo la frecuencia de consumo como nunca, o número de veces al año, al mes, a la semana o al día. La adherencia a la dieta mediterránea (DM) se evaluó con el cuestionario de adherencia a la DM<sup>20</sup> (MEDAS), validado y desarrollado para evaluar el grado de adherencia a un patrón típico de DM en población general<sup>21</sup>. El MEDAS se calculó a partir de los datos recogidos en el CFCA.

### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

Las características demográficas y clínicas de los sujetos fueron recogidas de la historia clínica y cuestionarios ad-hoc que incluyeron: edad, nivel educativo, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (ECV), factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes tipo 2, hipertensión arterial y tabaquismo), y nivel de actividad física. El examen físico incluyó la medición estandarizada del peso (kg) y la altura (cm), el Índice de Masa Corporal (IMC) ( $\text{kg} / \text{m}^2$ ), y la circunferencia de la cintura (cm). La ingesta de energía y nutrientes se estimó utilizando las tablas acreditadas de composición de alimentos en España<sup>22</sup>. Para determinar la calidad de la grasa se utilizaron dos índices: (i) el aporte energético de las distintas fracciones de ácidos grasos según su grado de saturación: ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y ácidos grasos poliinsaturados (AGP) y (ii) la relación entre ellos (AGP/AGS y AGP+AGM)/AGS).

La adherencia a la DM se evaluó con el cuestionario de adherencia a la DM<sup>20</sup> (MEDAS) que consta de 14 ítems, 2 de ellos sobre hábitos alimentarios, 8 sobre la frecuencia de consumo de alimentos típicos de la DM y 4 sobre el bajo consumo de alimentos no recomendados. Cada ítem es puntuado 0 o 1 y la puntuación total oscila entre 0 y 14.

Una puntuación más alta indica un mayor cumplimiento de la DM. Se consideró que una puntuación  $\geq 9$  determina una elevada adherencia y una puntuación  $\geq 7$  representa adherencia moderada<sup>23</sup>. El MEDAS no fue administrado directamente a los participantes sino que se calculó a partir de los datos recogidos en el CFCA. Debido a que en el CFCA no se especifica la cantidad de aceite de oliva destinada únicamente a los sofritos, no podemos conocer con exactitud si los sujetos cumplen o no el objetivo 14 del MEDAS, consumo de sofritos  $\geq 2$ /semana. Por lo tanto, no se tuvo en cuenta este ítem y la puntuación total se evaluó sobre 13 puntos.

La actividad física se midió con la versión reducida del Cuestionario Internacional de Actividad Física (International Physical Activity Questionnaire: IPAQ)<sup>24</sup>, que proporciona puntuaciones separadas de tres tipos de actividad: caminar, actividad física moderada y actividad física intensa.

### **Análisis Estadístico**

Los análisis estadísticos se realizaron con un enfoque descriptivo con el objetivo de detallar los hábitos dietéticos de la cohorte SAFEHEART y comparar la dieta habitual de los pacientes con y sin HF. Los análisis se realizaron por separado en cada sexo. Se describe el número de casos y porcentajes para las variables cualitativas, media y desviación estándar para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal, y mediana y rango intercuartil para las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal. Las comparaciones de proporciones entre las variables cualitativas se llevaron a cabo mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las comparaciones de medias de las variables cuantitativas se analizaron con la prueba t de Student para datos independientes, y las comparaciones de medianas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney para datos independientes. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## **RESULTADOS**

### **Características de los sujetos**

Las características basales de los sujetos estudiados se muestran en la **Tabla 1**. De los 3.714 individuos analizados, 2.736 (73.6%) tenían confirmación molecular de HF y 978 fueron familiares no afectados (estudio genético negativo) conformando el grupo control. El 54 % eran mujeres y la edad media fue de  $45,1 \pm 15,6$  años. La mayoría de los pacientes estaban con tratamiento hipolipemiante en la inclusión.

La media del IMC fue de  $26,9 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> en varones y  $25,8 \pm 5,3$  en mujeres ( $p < 0,005$ ). El 36,7% tenía sobrepeso (44,9% de los varones y 29,6 % de las mujeres,  $p < 0,005$ ) y el 20,2 % eran obesos (21,1% de los varones y el 19,4% de las mujeres,  $p < 0,005$ ). No hubo diferencias en las medias de IMC, ni en la prevalencia de sobrepeso y de obesidad entre sujetos con y sin HF. La prevalencia de hipertensión arterial fue del 14,7% y la de diabetes tipo 2 del 4% sin diferencias entre sujetos con y sin HF. El tabaquismo activo fue más prevalente en varones que en mujeres (32,1% y 24,8% respectivamente;  $p < 0,005$ ) y también fue superior en los sujetos no afectados comparado con los afectados. La historia previa de ECV estuvo presente en el 16,3% de los varones, en comparación con el 6,5% en las mujeres ( $p < 0,005$ ). El 19,4% de los varones con HF y el 7,9% sin HF tenían antecedentes de ECV previa ( $p < 0,005$ ). Y el 8,1% y 2,1% de las mujeres con y sin HF respectivamente ( $p < 0,005$ ).

### Actividad física

El 62,3% de las mujeres realizaba actividad física moderada frente al 51,6% en varones ( $p < 0,005$ ) y las mujeres con HF realizaban más actividad física moderada que las no afectas (64,7% y 55,4% respectivamente,  $p < 0,005$ ). No hubo diferencias entre los varones (Tabla 1).

**Tabla 1. Características basales de los adultos de la cohorte SAFEHEART según sexo y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF)**

	HOMBRES n=1708 (46%)		MUJERES n=2006 (54%)		P H vs M
	HF(+) n=1253	HF(-) n=455	HF(+) n=1483	HF(-) n=523	
n	1253 (33.7)	455 (12.3)	1483 (39.9)	523 (14.1)	<0.005
Edad (Años)	44.8 ± 15.0	41.9 ± 15.2**	46.9 ± 15.9	43.5 ± 16.1**	<0.005
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 4.1	26.6 ± 4.4	25.9 ± 5.3	25.5 ± 5.3	<0.005
Circunferencia Cintura (cm)	93.1 ± 12.2	92.0 ± 13.4	81.9 ± 13.8	81.1 ± 13.9	<0.005
PAS (mm Hg)	129.4 ± 17.0	129.8 ± 17.6	125.7 ± 21.6	123.1 ± 19.3*	<0.005
PAD (mm Hg)	76.8 ± 10.5	77.9 ± 11.1	75.5 ± 10.9	76.1 ± 11.0	<0.005
Colesterol Total (mg/dl)	245.0 ± 66.9	202.9 ± 41.4**	252.9 ± 65.3	211.4 ± 44.2**	<0.005

Triglicéridos (mg/dl)	91(69-127)	92(69-130)	77(60-107)	84(61-117)*	<0.005
C-HDL (mg/dl)	45.1 ± 11.0	49.3 ± 11.0**	54.1 ± 12.7	59.1 ± 13.7**	<0.005
C-LDL (mg/dl)	178.1 ± 62.4	131.4 ± 36.8**	180.7 ± 61.0	132.9 ± 38.1**	0.19
Glucosa (mg/dl)	88.2 ± 15.7	90.6 ± 20.2*	85.2 ± 15.1	86.3 ± 15.7	<0.005
Sobrepeso (a)	562 (44.8)	206 (45.2)	440 (29.6)	155 (29.6)	<0.005
Obesidad (b)	277 (22.1)	84 (18.4)	300 (20.2)	90 (17.2)	<0.005
Dx HTA	169 (13.5)	68 (14.9)	237 (15.9)	73 (14.0)	0.18
Dx Diabetes	61 (4.5)	22 (4.3)	55 (3.5)	24 (4.2)	0.13
Antecedentes ECV	244 (19.4)	36 (7.9)**	121 (8.1)	11 (2.1)**	<0.005
Ant. Familiares ECV Precoz (c)	416 (37.1)	140 (33.2)	555 (41.7)	164 (33.2)**	<0.05
Fumadores habituales	373 (29.7)	176 (38.6)**	345 (23.2)	154 (29.5)*	<0.005
Ex fumadores	399 (31.8)	103 (22.6)**	277 (18.6)	86 (16.4)*	<0.005
Actividad Física (d) Baja	229 (18.2)	101 (22.2)	334 (22.4)	156 (29.8)**	<0.005
Actividad Física Moderada	659 (52.5)	223 (49.0)	963 (64.7)	290 (55.4)**	<0.005
Actividad Física Intensa	365 (29.1)	131 (28.7)	190 (12.7)	77 (14.7)**	<0.005

Los valores se expresan en n (%), media ± Desviación Estándar, y mediana (rango intercuartil P25-P75) para los triglicéridos. \*p<0,05 \*\*p<0,005.

IMC, Índice de Masa Corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HTA, hipertensión arterial; ECV, enfermedad cardiovascular.

(a) IMC ≥ 25 y <30 kg/m<sup>2</sup> (b) IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (c) Antecedentes familiares de 1º grado con ECV antes de los 60 años (d) Según protocolo del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>24</sup>.

### Consumo de energía y nutrientes

En la **tabla 2** se muestra el consumo medio de macro y micronutrientes por sexo y diagnóstico de HF. La ingesta media diaria de energía fue de 2008 ± 470 kcal, siendo mayor en los varones y en los sujetos no afectados (p<0,005). Los carbohidratos representan el 43% de la energía, las grasas el 37% y las proteínas el 18,1%. Al comparar por sexos, las mujeres presentaron un mayor consumo de carbohidratos (p<0,005) y de proteínas (p<0,005). En ambos sexos, el porcentaje de energía procedente de los carbohidratos y de las proteínas fue superior en los sujetos con HF

( $p < 0,005$ ) mientras que el porcentaje de energía procedente de las grasas fue mayor en los no afectados ( $p < 0,005$ ).

En cuanto a la calidad de la grasa (**Figura 1**), los AGM representaron el 20,7%, los AGS el 12,4% y los AGP el 8,2%. No se observaron diferencias significativas en la energía derivada de los AGM y AGP entre pacientes con y sin HF, aunque sí hubo diferencias entre hombres y mujeres. La ingesta de AGS fue mayor en sujetos no afectados en ambos sexos ( $p < 0,005$ ). El porcentaje de energía procedente de los ácidos grasos trans fue bajo (0,3-0,4%), siendo mayor en los varones ( $p < 0,005$ ) y en los sujetos sin HF ( $p < 0,005$ ). La relación entre los ácidos grasos insaturados y los saturados (AGP/AGS y AGP+AGM)/AGS), fue significativamente mayor en las mujeres ( $p < 0,005$ ) así como en los pacientes con HF ( $p < 0,005$ ). El consumo de colesterol fue mayor en los sujetos no afectados ( $p < 0,005$ ) tanto en varones como en mujeres ( $p < 0,005$ ). En ninguno de los grupos la ingesta media de colesterol superó los 300 mg/día (objetivos nutricionales para la población española<sup>25</sup>).

El consumo medio de fibra total fue de  $31,1 \pm 8,3$  g. Al expresar este consumo como ingesta media por 1000 kcal, observamos un mayor contenido en los pacientes con HF en ambos sexos ( $p < 0,005$ ). El consumo de alcohol fue significativamente mayor en varones que en mujeres ( $p < 0,005$ ) sin diferencias entre sujetos con y sin HF. El consumo de sodio fue menor en pacientes con HF,  $p < 0,005$ . No hubo diferencias en el consumo de potasio entre sujetos con y sin HF. La Tabla 3 muestra el consumo promedio de macronutrientes y ácidos grasos por antecedentes de ECV y diagnóstico de HF. Tanto en el grupo HF como en el grupo de familiares no afectados, el porcentaje de energía de las grasas fue mayor en individuos sin antecedentes de ECV ( $P < 0,005$ ); el consumo de AGS siguió un patrón similar ( $P < 0,005$ ).

**Tabla 2. Consumo medio basal de nutrientes en los adultos de la cohorte SAFEHEART según sexo y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF)**

Nutriente (a)	HOMBRES n=1708 (46%)		MUJERES n=2006 (54%)		P H vs M
	HF(+) n=1253	HF(-) n=455	HF(+) n=1483	HF(-) n=523	

Energía total (kcal/día)	2049,1 ± 476,8	2181,6 ± 502,7**	1942,4 ± 445,3	2036,9 ± 460,9**	<0,005
Carbohidratos(% energía)	42,5 ± 6,8	41,1 ± 6,3**	43,3 ± 6,7	42,3 ± 6,6**	<0,005
HC Simples (g/día)	104,5 ± 34,8	106,7 ± 34,9	102,1 ± 31,9	105,9 ± 31,9*	0,06
Fibra total (g/día)	30,7 ± 8,4	29,7 ± 7,8*	31,8 ± 8,3	31,7 ± 8,0	<0,005
Fibra (g/1000 Kcal)	15,3 ± 3,9	13,9 ± 3,5**	17,0 ± 4,1	15,9 ± 4,0**	<0,005
Proteínas totales (% energía)	17,6 ± 2,7	17,2 ± 2,7*	18,8 ± 2,8	18,2 ± 2,8**	<0,005
Proteína animal (g/día)	60,1 ± 17,6	63,6 ± 18,1**	61,3 ± 17,7	63,7 ± 18,9*	0,14
Proteína vegetal (g/día)	29,0 ± 8,4	29,1 ± 8,4	27,9 ± 8,2	28,5 ± 8,1	<0,005
Grasa total (% energía)	35,7 ± 6,4	38,0 ± 5,8**	36,1 ± 6,3	38,0 ± 6,4**	0,25
Colesterol (mg/día)	224,3 ± 76,9	262,8 ± 85,8**	207,9 ± 70,0	237,2 ± 84,9**	<0,005
AG-monoin saturados (% energía)	20,3 ± 3,9	20,7 ± 3,5	20,9 ± 4,1	21,2 ± 3,8	<0,005
AG-poliinsaturados (% energía)	8,04 ± 1,4	8,04 ± 1,4	8,3 ± 1,4	8,2 ± 1,7	<0,005



AG-saturados (% energía)	12,14 ± 2,2	13,3 ± 2,3**	12,1 ± 2,1	13,1 ± 2,2**	0,30
AGTrans (g/día)	0,8 ± 0,6	1,2 ± 0,7**	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,7**	<0,005
AGTrans (% energía)	0,36 ± 0,2	0,47 ± 0,2**	0,3 ± 0,2	0,39 ± 0,2**	<0,005
AGM/AGS (% energía)	1,70 ± 0,3	1,57 ± 0,2**	1,7 ± 0,3	1,64 ± 0,3**	<0,005
AGP/AGS (% energía)	0,67 ± 0,1	0,61 ± 0,1**	0,7 ± 0,1	0,64 ± 0,1**	<0,005
(AGM+AGP)/AGS (% energía)	2,38 ± 0,4	2,19 ± 0,4**	2,42 ± 0,4	2,29 ± 0,4**	<0,005
OMEGA3 (g/día)	1,64 ± 0,1	1,62 ± 0,6	1,60 ± 0,6	1,58 ± 0,5	0,20
Alcohol (% energía)	3(0,8-5,8)	2(0,8-5)	0,5(0-2)	0,5(0-2)	<0,005
Potasio (mg/día)	3602,1 ± 994,2	3572,6 ± 975,9	3713,9 ± 966,5	3762,2 ± 991,2	<0,005
Sodio (b) (mg/día)	1978,9 ± 703,0	2087 ± 710,0**	1872,2 ± 701,4	1980,5 ± 737,6**	<0,005

Los valores se expresan en media ± desviación estándar, y mediana (rango intercuartil P25-P75) para el consumo de alcohol. \*p<0.05 \*\*p<0.005

AG: ácidos grasos, AGS: ácidos grasos saturados, AGM: ácidos grasos monoinsaturados, AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

Se han excluido ingestas que exceden los límites de Willett<sup>18</sup>: hombres con ingesta energética > 4000 Kcal o <800 Kcal y mujeres con ingesta energética >3500 Kcal.

(a) La evaluación dietética fue realizada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado (113 ítems). (b) Sodio procedente de los alimentos excluyendo la sal de mesa.

**Tabla 3. Consumo medio basal de nutrientes en los adultos de la cohorte SAFEHEART según ECV previa y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar**

Nutriente (a)				
---------------	--	--	--	--

	Sujetos con HF n=2.736		p	Sujetos no afectados n=978		p
	ECV n=365	No ECV n=2.371		ECV n=47	No ECV n=931	
Energía total (kcal/día)	1.921,8±448,5	1.981,3±461,3	<0,05	2.051,7±445,2	2.106,9±488	0,45
Carbohidratos (% energía)	43,9±6,9	42,9±6,8	<0,05	43,7±8,1	41,7±6,5	<0,05
HC Simples (g/día)	103,8±36,6	103,1±32,8	0,70	104,3±38	106,4±33	0,67
Fibra Index (g/1000 Kcal)	17,7±4,5	16,0±4,1	<0,005	17,1±4,3	14,9±3,9	<0,005
Proteínas totales (% energía)	18,1±3,0	18,3±2,9	0,23	18,4±3,2	17,7±2,8	0,15
Grasa total (% energía)	34,4±6,6	36,2±6,3	<0,005	34,7±6,8	38,2±6,0	<0,005
Colesterol (mg/día)	196,3±68,4	218,4±74,1	<0,005	225±81,7	250,4±86,4	<0,05
AGM (% energía)	20,3±4,3	20,7±4	0,08	19,4±4	21,1±3,7	<0,005
AGP (% energía)	8,1±1,6	8,2±1,4	<0,05	7,7±1,6	8,2±1,6	<0,05
AGS (% energía)	11,4±2,2	12,3±2,2	<0,005	12±3	13,3±2,2	<0,005
AGTrans (g/día)	0,6±0,6	0,8±0,6	<0,005	0,84±0,82	1,1±0,76	<0,05
AGTrans (% energía)	0,3±0,2	0,3±0,2	<0,005	0,34±0,27	0,44±0,25	<0,05
AGM/AGS	1,8±0,3	1,7±0,3	<0,005	1,7±0,4	1,6±0,3	0,16
AGP/AGS	0,7±0,2	0,7±0,1	<0,005	0,67±0,17	0,63±0,14	0,07
(AGM+AGP)/AGS	2,5±0,4	2,4±0,4	<0,005	2,34±0,53	2,24±0,4	0,08
OMEGA3 (g/día)	1,7±0,7	1,6±0,6	0,32	1,8±0,84	1,6±0,6	<0,05

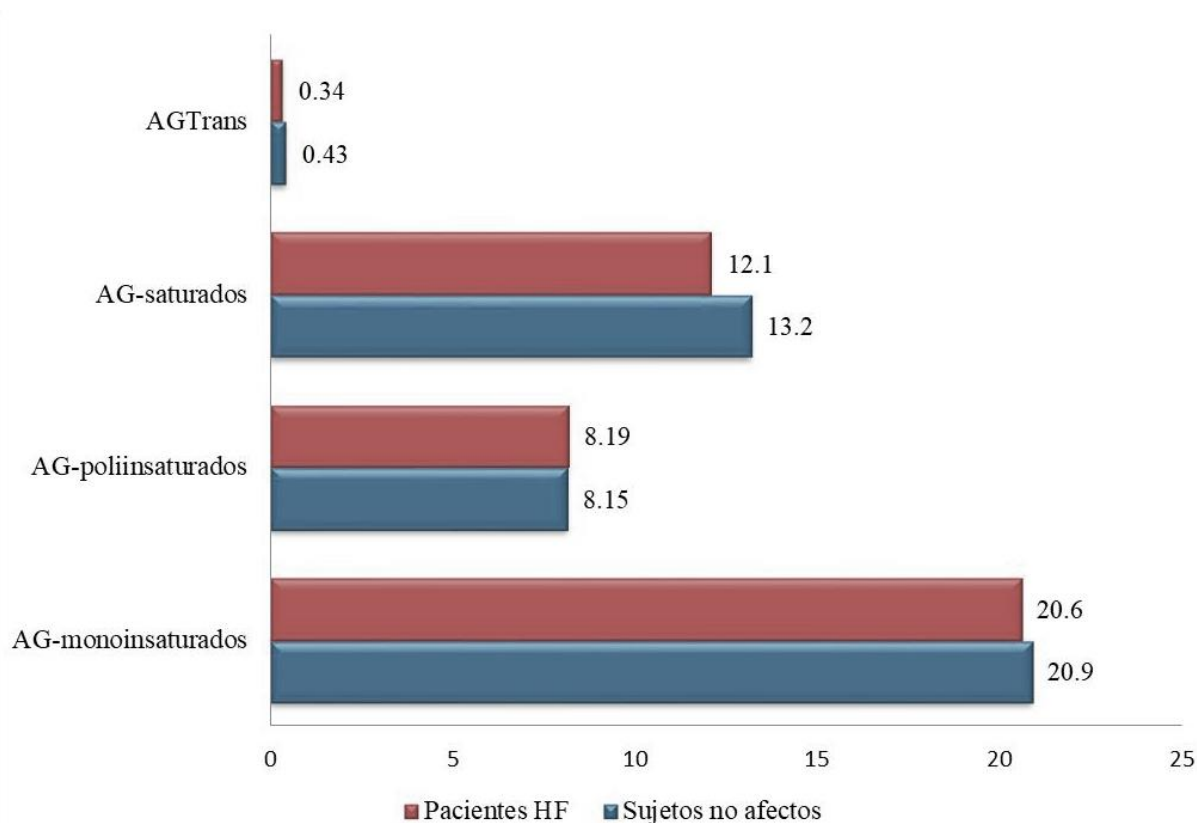
Los valores se expresan en media ± desviación estándar, y mediana (rango intercuartil P25-P75) para el consumo de alcohol. \*p<0.05 \*\*p<0.005

AG: ácidos grasos, AGS: ácidos grasos saturados, AGM: ácidos grasos monoinsaturados, AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

Se han excluido ingestas que exceden los límites de Willett<sup>18</sup>: hombres con ingesta energética > 4000 Kcal o <800 Kcal y mujeres con ingesta energética >3500 Kcal.

(b) La evaluación dietética fue realizada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado (113 ítems). (b) Sodio procedente de los alimentos excluyendo la sal de mesa.

**Figura 1. Porcentaje de energía de la dieta procedente de los ácidos grasos en la cohorte de Hipercolesterolemia Familiar en España. Registro SAFEHEART.**



### Consumo de alimentos

En la **tabla 4** se muestra el consumo medio basal de alimentos según sexo y presencia de HF.

El consumo de cereales fue significativamente mayor en varones que en mujeres. Sin embargo, no hubo diferencias entre sujetos con y sin HF. El consumo de bollería y pastelería muestra diferencias entre los sujetos no afectados y afectados en ambos sexos (19 y 10 g/día respectivamente en varones,  $p < 0,005$ ; y 14,4 y 9,6 g/día respectivamente en mujeres,  $p < 0,005$ ). Respecto al consumo de lácteos totales, no hubo diferencias entre sujetos con y sin HF. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en el consumo de lácteos desnatados, siendo mayor en el grupo con HF ( $p < 0,005$ ).

Al analizar las fuentes de proteína animal se observa un mayor contenido de carnes rojas, embutidos y carnes procesadas en los sujetos no afectados en ambos sexos ( $p < 0,005$ ). El consumo medio total de pescado fue elevado (57 g/día) y también de pescado azul, siendo mayor en pacientes con HF ( $p < 0,005$ ). El consumo medio de huevos fue de dos unidades semanales (17 g/día), siendo mayor en individuos no afectados ( $p < 0,005$ ).

En el grupo de las verduras y hortalizas, se registró un consumo medio de 250 g/día, siendo mayor en pacientes con HF que en no afectados. En cuanto a la fruta, el consumo medio fue de 272 g/día, equivalentes a unas 2 piezas medianas, sin encontrarse diferencias entre sujetos con y sin HF.

Dentro del grupo de las bebidas, encontramos un mayor consumo de refrescos azucarados en sujetos no afectados en ambos sexos ( $p < 0,005$ ). En el caso de las bebidas alcohólicas tanto fermentadas como destiladas, el consumo medio basal fue mayor en hombres que en mujeres,  $p < 0,005$ , sin diferencias entre los sujetos con y sin HF.

**Tabla 4. Consumo medio basal de alimentos y grupos de alimentos en los adultos de la cohorte SAFEHEART según sexo y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF)**

Alimento o grupo de alimentos (a)  (g/día)	HOMBRES n=1708 (46%)		MUJERES n=2006 (54%)		P  H vs M
	HF(+) n=1253	HF(-) n=455	HF(+) n=1483	HF(-) n=523	
Cereales (b)	134(102-175)	133(101-172)	127(94-165)	131(97-164)	<0,005
Pastelería y bollería	10(4-24)	19(7-40)**	9(3-22)	14(5-27)**	<0,005
Azúcar y miel	5(1-10)	5(1,4-10)	5(0,16-10)	5(0,4-10)	<0,005
Lácteos desnatados	125(0-253)	0(0-125)**	208(35-400)	102(0-253)**	<0,005
Lácteos no desnatados	71(0-218)	200(35-325)**	28(0-200)	142(1-325)**	<0,005
Quesos	16(7-30)	20(8-40)**	21(8-38)	22(8-42)	<0,005

Total productos lácteos	330(233-474)	340(232-471)	382(264-530)	380(264-539)	<b>&lt;0,005</b>
Carnes rojas	41(22-60)	52(29-74)**	37(18-55)	38(21-58)**	<b>&lt;0,005</b>
Carnes magras	56(38-77)	56(40-78)	57(41-78)	59(41-82)	0.06
Embutidos y carnes procesadas	28(15-50)	37(21-60)**	24(13-43)	28(15-50)**	<b>&lt;0,005</b>
Total Carnes	137(100-180)	156(114-202)**	125(94-163)	139(106-183)**	<b>&lt;0,005</b>
Huevos	17(8-25)	17(17-25)**	17(8-24)	17(17-25)**	0.17
Pescado blanco	18(18-37)	18(18-37)	37(18-55)	37(18-55)*	<b>&lt;0,005</b>
Pescado azul	18(18-37)	18(8-37)**	18(18-37)	18(8-37)**	0.21
Total pescados	56(37-81)	50(35-76)**	61(38-92)	57(37-79)**	<b>&lt;0,005</b>
Aceite de oliva	23(16-31)	22(15-32)	25(17-33)	25(18-35)	<b>&lt;0,005</b>
Mantequilla y margarina	1,12 ± 2,6	1,49 ± 3,1**	1,47 ± 3,0	1,67 ± 3,08**	<b>&lt;0,005</b>
Total grasas y aceites	27(18-35)	27(18-36)	28(21-37)	29(21-38)	<b>&lt;0,005</b>
Verduras y hortalizas (no patata)	231(149-339)	213(130-299)**	285(195-385)	270(177-368)*	<b>&lt;0,005</b>
Legumbres	14(14-28)	14(14-28)	14(14-28)	14(14-28)*	0.16
Patatas	43(21-64)	43(21-68)	42(21-64)	42(21-64)	<b>&lt;0,05</b>
Fruta	250(138-402)	220(123-359)	296(179-457)	297(167-443)	<b>&lt;0,005</b>

Frutos secos	5(1,6-14)	5(1-14)	3(0,5-10)	3(0,8-10)	<0,005
Precocinados	8(2-22)	12(4-32)**	5(0,5-16)	6(1-17)*	<0,005
Café	50(16-100)	50(7-100)*	50(21-100)	50(14-100)	0.11
Refrescos azucarados	57(13-163)	70(13-200)**	28(2-86)	35(6-142)**	<0,005
Bebidas alcohólicas fermentadas	107(31-250)	107(27-250)	18(0-100)	18(0-78)	<0,005
Bebidas alcohólicas destiladas	1,6(0-7)	2(0-7)*	0(0-0,8)	0(0-1,6)	<0,005

Los valores se expresan en mediana (rango intercuartil P25-P75), y media  $\pm$  desviación estándar para la mantequilla/margarina. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.005$ .

Se han excluido ingestas que exceden los límites de Willett<sup>18</sup>: hombres con ingesta energética > 4000 Kcal o <800 Kcal y mujeres con ingesta energética >3500 Kcal o <500 Kcal.

(a) La evaluación dietética fue realizada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos validado (113 ítems) (b) Cereales sin incluir la patata.

### Adherencia a la dieta mediterránea

Cuando se evaluó la adherencia a la DM con el cuestionario MEDAS<sup>20</sup>, se observó que más del 90% de los individuos cumplía los objetivos para el uso de aceite de oliva como principal grasa culinaria, así como para un bajo consumo de grasa animal. Además, más de la mitad de los individuos consumieron más de 3 raciones/semana de pescado y tomaron refrescos azucarados <1 vez/día. Menos del 30% de los sujetos cumplieron el objetivo de ingesta diaria de verduras y frutas. Las mujeres presentaron un mayor cumplimiento que los hombres en todos los ítems que recoge el cuestionario, excepto en el consumo de vino ( $\geq 7$  vasos/semana), de frutos secos ( $\geq 3$  raciones/semana), y de legumbres ( $> 3$  raciones/semana). En general, los pacientes con HF cumplieron más los objetivos del cuestionario que los no afectados. Se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin HF en ambos sexos en la consecución del objetivo “consumo de carnes rojas <1 ración/día”,  $p < 0,005$ ; “consumo de bebidas azucaradas <1/día”,  $p < 0,005$ ; “consumo de vino 7 o más vasos semanales”,  $p < 0,005$ ; “consumo de pescado, 3 o más raciones/semana”,  $p < 0,005$ ; “consumo de bollería industrial <2 raciones/semana”,  $p < 0,005$ ; y “consumo preferente de carne blanca”  $p < 0,005$ ).

La puntuación media en el MEDAS (sobre 13 puntos) de la población total estudiada fue de 6,14 puntos (IC 95%: 6,1 a 6,2), siendo ésta mayor en los pacientes con HF en ambos sexos ( $p < 0,005$ ). Dado que no hay consenso sobre si el uso de bebidas alcohólicas debe recomendarse para la prevención cardiovascular, se recalculó la puntuación total tras eliminar el ítem nº 8 referente al consumo de vino y la puntuación media (sobre 12 puntos) fue igualmente superior en pacientes con HF que en los individuos no afectados en ambos sexos. Del total de la muestra, sólo un 10,1% presentó una alta adherencia al patrón de DM (puntuación  $\geq 9$  puntos) y un 31,8% una adherencia moderada (puntuación  $\geq 7$  puntos) siendo mayor en las mujeres y en los pacientes con HF (Tabla 5).

**Tabla 5. Puntuación total del MEDAS<sup>23</sup> y Grado de adherencia a la DM de los adultos de la cohorte SAFEHEART según sexo y diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (HF)**

Puntuación (*) del MEDAS	HOMBRES n=1708 (46%)		MUJERES n=2006 (54%)		P H vs M
	HF(+) n=1253	HF(-) n=455	HF(+) n=1483	HF(-) n=523	
Puntuación	6.1 $\pm$ 1.8	5.3 $\pm$ 1.8**	6.4 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 1.8**	<0.005
Puntuación sin vino	5.8 $\pm$ 1.7	5.1 $\pm$ 1.7**	6.3 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 1.7**	<0.005
Puntuación $\geq 7$	399 (31.8)	94 (20.6)**	530 (35.7)	160 (30.5)**	<0.005
Puntuación $\geq 9$	128 (10.2)	27 (5.9)**	186 (12.5)	37 (7.0)**	<0.005

Los valores se expresan en n (%) o media  $\pm$  desviación estándar. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.005$

(\*) Puntuación sobre 13 ítems, no se incluyó el consumo de sofrito.

DM: Dieta Mediterránea; MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener

## **DISCUSIÓN**

Este estudio muestra que la población adulta con HF presenta mejores hábitos de vida, fundamentalmente una alimentación más saludable y una mayor adherencia a la DM que sus familiares no afectos. También fuman menos y realizan más actividad física que sus familiares no afectos. Hasta nuestro conocimiento no existe un estudio en población adulta con HF que analice las características nutricionales y otros hábitos de vida.

El perfil calórico, uno de los principales índices de calidad de la dieta, fue más equilibrado en los sujetos con HF, con un menor aporte calórico procedente de la grasa saturada y de la grasa total debido al menor consumo de lácteos enteros, carnes rojas, embutidos y alimentos precocinados. Además, la prevalencia de sobrepeso y obesidad de esta población es ligeramente inferior a lo observado en población general española (39,3% de sobrepeso y 21,6% de obesidad)<sup>26</sup>.

La calidad de la grasa consumida influye en el perfil lipídico plasmático<sup>27</sup> y en otros factores de riesgo cardiovascular por lo que es importante conocer su distribución en una población de elevado riesgo cardiovascular. En la cohorte SAFEHEART la calidad de la grasa se ajusta a los parámetros recomendados (AGP+AGM/AGS ( $\geq 2$ ); AGP/AGS  $\geq 0,5$ ) y además se cumplen las recomendaciones de ingesta de AGM ( $\geq 20\%$ )<sup>25</sup> debido al uso del aceite de oliva como principal grasa de consumo. El consumo de omega 3 fue de 1,62 g/día debido a un mayor consumo de pescado sin diferencias en ninguno de los grupos y superior a la ingesta media de la población española<sup>28</sup>. Sin embargo, el consumo de ácidos grasos saturados es superior a lo recomendado ( $< 10\%$ ) tanto en pacientes con HF como en familiares no afectos, similar a lo que ocurre en la población general española<sup>28, 29</sup>. El consumo de colesterol en ambos grupos está por debajo de 300 mg/día cumpliendo así con las recomendaciones<sup>25</sup>, a diferencia de lo que se observa en otros estudios poblacionales<sup>29</sup>.

Respecto a los carbohidratos los pacientes con HF tienen un menor consumo, similar a los descritos en la población general española<sup>28</sup>. El tipo de carbohidratos en la dieta es más importante que la cantidad, ya que algunas fuentes de estos nutrientes son más saludables que otras. En este sentido, los pacientes con HF consumen menos bollería y refrescos azucarados que sus familiares no afectos y presentan un consumo de verduras, frutas y legumbres que se acerca a lo recomendado.

Los sujetos con HF presentan un patrón dietético más saludable que sus familiares no afectos en términos de consumo de verduras, pescados, lácteos desnatados, carnes rojas, embutidos y/o carnes procesadas, mantequilla y margarina. Esto sugiere que los



pacientes con HF están más concienciados del riesgo cardiovascular y por tanto son más sensibles a los consejos dietéticos, sobre todo a los referidos a la ingesta de grasa y colesterol, así como a un menor consumo energético y mayor actividad física, ésta última más claramente en mujeres.

En términos absolutos, los pacientes con HF, seguían un patrón dietético más cercano a la DM que los sujetos no afectados. El uso de índices de adherencia a patrones de dieta permiten evaluar de forma global la calidad de la dieta en lugar de centrarse en el estudio individual de nutrientes y/o alimentos. Existen muchos índices de adherencia a la DM, y el MEDAS es el único validado en población con alto riesgo cardiovascular<sup>20</sup>. Al aplicar este índice en nuestra población encontramos un mayor cumplimiento del patrón de DM entre los pacientes con HF. De forma general, nuestra población presenta una moderada adherencia (6,14 puntos), similar a la descrita en otros estudios con población general<sup>30</sup> aunque en éstos últimos la puntuación se obtuvo sobre los 14 ítems. Puesto que no hay ningún estudio en población adulta con HF que evalúe detalladamente la ingesta de alimentos y nutrientes y la adherencia a una dieta saludable, no podemos comparar nuestros resultados con otra cohorte de HF. Sin embargo, nuestros resultados van en la misma dirección que un pequeño estudio<sup>31</sup>, que muestra que los niños con HF siguen una dieta en general más saludable que los niños no afectados.

Nuestros resultados también muestran que el grupo control sigue una dieta más saludable que la media de la población española<sup>28-29</sup>. Esto puede deberse a que al ser familiares de pacientes con un trastorno genético que condiciona un alto riesgo cardiovascular, siguen un patrón dietético similar. También la presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular podría determinar una mayor concienciación del riesgo cardiovascular en la familia.

### **Conclusiones**

La población adulta con HF presenta mejores hábitos de vida, fundamentalmente una alimentación más saludable y una mayor adherencia a la DM que sus familiares no afectados. Destaca en estos pacientes el elevado consumo de verduras y hortalizas, aceite de oliva, pescado y lácteos desnatados y el bajo consumo de bollería, refrescos azucarados y carnes rojas, lo que se traduce en un menor consumo de grasas saturadas y colesterol. Sin embargo, el consumo de grasas saturadas y azúcares simples en esta población sigue por encima de lo recomendado por lo que todavía se dispone de un margen de mejora para disminuir el mencionado consumo. A pesar del elevado riesgo

cardiovascular de la HF y de la disponibilidad de fármacos efectivos, una dieta saludable podría ser una importante ayuda para controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados, especialmente el sobrepeso y la hipertensión arterial.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS . Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. Vol II New York McGraw-Hill 2001;2863–913.
2. Alonso R, Mata N, Castillo S, et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008;200:315–21.
3. 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.
4. Slimane MN, Lestavel S, Sun X, et al. Fh-Souassi: a founder frameshift mutation in exon 10 of the LDL-receptor gene, associated with a mild phenotype in Tunisian families. *Atherosclerosis* 2001;154:557–65.
5. Jansen ACM, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJP. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:165–71.
6. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Circulation* 2017;135:2133–44.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.

8. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659–69.
9. Dehghan M, Mente A, Zhang X, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3).
10. Tonstad S, Leren TP, Sivertsen M, Ose L. Determinants of lipid levels among children with heterozygous familial hypercholesterolemia in Norway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1009–14.
11. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, et al. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016;252:21–7.
12. Mata P, Alonso R, Ruiz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Atención Primaria* 2015;47:56–65.
13. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol*.2014;67:685–8
14. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:444–50.
15. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171:309–25.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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;34:3478–90a.

17. Mata N, Alonso R, Badimón L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* 2011;10:94.

18. Willett W. *Nutritional epidemiology*. 3rd ed. Oxford University Press, 2012. p. 307.

19. Vázquez C, Alonso R, Garriga M, et al. Validation of a food frequency questionnaire in Spanish patients with familial hypercholesterolaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:836–42.

20. Schröder H, Fitó M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141:1140–5.

21. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1–11.

22. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de composición de alimentos y guía de prácticas*. Madrid: Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA). 2013

23. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. 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.

24. Rütten A, Ziemainz H, Schena F, et al. Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr*. 2003 Jun;6:371-6.

25. Serra-Majem L, Aranceta J, SENC Working Group on Nutritional Objectives for the Spanish Population. Spanish Society of Community Nutrition. Nutritional objectives for

the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutr* 2001;4:1409–13.

26. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:579–87.

27. Mata P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J, et al. ApoA-IV phenotype affects diet-induced plasma LDL cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb* 1994;14:884–91.

28. Ruiz E, Rodriguez P, Valero T, et al. Energy Intake, Profile, and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings of the ANIBES Study. *Nutrients* 2015;7:4739–62.

29. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011.

30. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr* 2012;142:1843–50.

31. Molven I, Retterstøl K, Andersen LF, et al. Children and young adults with familial hypercholesterolaemia (FH) have healthier food choices particularly with respect to dietary fat sources compared with non-FH children. *J Nutr Sci* 2013;2:e3

## **Trabajo 2**

### **“Asociación de patrones dietéticos con biomarcadores de hiperlipemia e inflamación de bajo grado en adultos con hipercolesterolemia familiar de diferentes países”**

Publicado en: *Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, 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 Dec;73:1622-1625. Ver Anexo II.*

#### **RESUMEN:**

**Objetivo:** Analizar la asociación de una dieta baja en grasas saturadas versus una dieta mediterránea, y de sus componentes dietéticos con biomarcadores de dislipidemia e inflamación de bajo grado en adultos con diagnóstico genético de HF de Brasil (BR) y España (SP).

**Métodos:** En este estudio multicéntrico y transversal, los sujetos con HF se sometieron a evaluaciones dietéticas, antropométricas, genéticas y bioquímicas. Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas ajustadas para posibles variables de confusión, como la terapia farmacológica hipolipemiente, para evaluar la asociación de nutrientes con C-LDL, apolipoproteína B (ApoB) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP).

**Resultados:** Se incluyeron 92 (edad media 45 años, 58.7% mujeres) y 98 individuos con HF (edad media 46.8 años, 60.2% mujeres) de BR y SP respectivamente. Las variantes causantes de HF no difirieron entre países. Hubo más individuos que recibieron tratamiento hipolipemiente de alta intensidad en SP (59.2% vs. 38.0%,  $p = 0.004$ ) y una mayor prevalencia de enfermedad coronaria previa en BR ( $p = 0.001$ ). Las concentraciones de C-LDL, ApoB y hs-CRP fueron mayores en BR que en SP: 179.0 (135-250) y 161 (133-193) mg / dL; 141 (109-181) y 103 (88-134) mg / dL; y 1.6 (0.8-4.0) y 0.8 (0.4-1.5) mg / L respectivamente (todos  $p < 0.001$ ). En BR hubo un menor consumo de grasa y colesterol y carbohidratos en comparación con SP ( $p < 0.001$ ). Se encontraron asociaciones inversas entre el consumo de fibra, grasas mono y poliinsaturadas y sus proporciones con las grasas saturadas con C-LDL y ApoB (todo  $p < 0,001$ ). El colesterol dietético se asoció positivamente con los biomarcadores de lípidos ( $p < 0.001$ ). Hubo una asociación positiva de la ingesta de carbohidratos y ácidos grasos trans con hs-CRP ( $p < 0.001$ ), mientras que las otras grasas mostraron relaciones inversas ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** Los patrones dietéticos difirieron entre BR y SP y podrían ayudar a explicar las diferencias en las concentraciones de biomarcadores de inflamación entre los 2 países.

## **INTRODUCCIÓN**

La HF heterocigota se caracteriza por un colesterol LDL elevado (C-LDL) y un mayor riesgo de aterosclerosis<sup>1</sup>. Las guías<sup>1,2</sup> recomiendan una ingesta baja de grasas saturadas y trans en favor del consumo de grasas insaturadas además del tratamiento farmacológico hipolipemiante (THL) para reducir el C-LDL en la HF. La dieta mediterránea caracterizada por un elevado consumo de grasas, especialmente ácidos grasos monoinsaturados (AGM), contrasta con la dieta clásica hipocolesterolemia en la que la principal recomendación es la restricción del consumo de ácidos grasos saturados (AGS)<sup>3,4</sup>. El objetivo de este estudio fue describir la asociación entre los macronutrientes de una dieta baja en AGS y Mediterránea con biomarcadores de dislipidemia e inflamación de bajo grado en adultos con diagnóstico molecular de HF de BR y SP.

## **MÉTODOS**

Este estudio transversal multicéntrico incluyó 190 individuos con HF emparejados por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC) con variantes definidas del receptor de LDL (LDLR) que participaron respectivamente en programas de detección en cascada genética de BR<sup>5</sup> y SP<sup>6</sup>. El estudio fue aprobado por el IRB del InCor-HCFMUSP y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Se aplicaron cuestionarios de frecuencia alimentaria validados para cada país<sup>7,8</sup> y se utilizaron tablas de composición de alimentos para calcular los valores de energía y nutrientes. En BR, el C-LDL se determinó mediante un método enzimático directo mientras que en SP se calculó mediante la fórmula de Friedewald. Para reducir los errores metodológicos con respecto a las posibles diferencias en las determinaciones de C-LDL, se midieron las concentraciones de apolipoproteína B (ApoB) mediante un método de inmunoturbidimetría común en ambos países (Roche, EE. UU.). Para toda la población de estudio (n = 190), se encontró un coeficiente de correlación de Spearman significativo de 0,89 entre las determinaciones de C-LDL y ApoB. La hs-CRP se determinó mediante inmunoturbidimetría utilizando kits de Roche. Las concentraciones de C-LDL, ApoB y hs-CRP se consideraron alteradas si eran > 100 mg / dL, 130 mg /

dL y 2 mg / L respectivamente. Los niveles de lipoproteína (a) [Lp (a)] se determinaron en el 100 y 40% de los individuos de SP y BR respectivamente (n = 129).

Como la mayoría de las variables continuas no presentan distribución gaussiana, se presentan como medianas y rangos intercuartílicos. Los valores de hs-CRP se transformaron a escala log<sub>10</sub> para los modelos de regresión. Los nutrientes y las variables derivadas se normalizaron por una desviación estándar en análisis de regresión lineal. Se consideró el país como una variable de grupo y THL (no tratado, tratado con dosis bajas, tratado con dosis efectivas), tipo de mutación LDLR, tabaquismo, nivel de educación, actividad física, IMC e ingesta calórica como covariables para evaluar la asociación de los componentes de la dieta en las variables dependientes (C-LDL, ApoB y hs-CRP). La relación entre las variables se consideró estadísticamente significativa si el valor de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

La Tabla 1 muestra las características clínicas de los sujetos BR (n = 92) y SP (n = 98). La prevalencia de enfermedad coronaria fue mayor en BR ( $p = 0,001$ ). SP presentó mayor frecuencia de individuos con actividad física moderada y alta que BR ( $p < 0,001$ ). Las variantes de LDLR no fueron diferentes entre los grupos, ya que se categorizaron como defectuosas, negativas o no clasificadas<sup>9</sup>: 56,6% (n = 52) y 54,1% (n = 53); 34,8% (n = 32) y 39,8% (n = 39); y 8,7% (n = 8) y 6,1% (n = 6) respectivamente en BR y SP ( $p = 0,671$ ). Por otro lado, los porcentajes de individuos que utilizaron THL de alta intensidad fueron mayores en SP ( $p = 0.004$ ).

Las concentraciones de C-LDL, ApoB y hs-CRP fueron mayores en BR. C-LDL: 179 (135-250) frente a 161 (134-193) mg / dL, ( $p = 0,007$ ), ApoB: 141 (109-181) frente a 103 (88-134) mg / dL ( $p < 0,001$ ) y hs-CRP: 1,6 (0,8–4,0) frente a 0,8 (0,4–1,5) ( $p < 0,0001$ ). No se observaron diferencias en las proporciones de individuos con LDLC > 100 mg / dL (98 y 92%,  $p = 0.056$  respectivamente para BR y SP). Sin embargo, en BR hubo mayor número de individuos con ApoB > 130 mg / dL (63 vs. 26,5%,  $p = 0,001$ ) y PCR-hs > 2 mg / L (45,6 frente a 23,5%,  $p = 0.0001$ ).

Los niveles de Lp (a) fueron, respectivamente, 19 (5-48) y 29 (14-52) mg / dL en SP (n = 92) y BR (n = 31).



**Tabla suplementaria 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con HF de Brasil y España.**

<b>Parámetros clínicos y sociodemográficos</b>	<b>BR (92)</b>	<b>SP (98)</b>	<b>p</b>
Edad (años)	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
Femenino, % (n)	58.7 (54)	60.2 (59)	
<b>Nivel educativo</b>			
Sin estudios, % (n)	3.3 (3)	7.1 (7)	0.001
Educación primaria, % (n)	17.6 (16)	26.5 (26)	
Educación secundaria, % (n)	34.1 (31)	48.0 (47)	
Estudios superiores, % (n)	45.1 (42)	18.4 (18)	
<b>Actividad física</b>			
Sedentaria, % (n)	43.5 (40)	12.2 (12)	<0.001
Moderada, % (n)	35.9 (33)	60.2 (59)	
Intensa, % (n)	20.7 (19)	27.6 (27)	
<b>Tabaquismo</b>			
Fumadores activos, % (n)	6.5 (6)	6.1 (6)	0.073
Exfumadores, % (n)	17.4 (16)	31.6 (31)	
No fumadores, % (n)	76.1 (70)	62.2 (61)	
<b>Diabetes mellitus, % (n)</b>	8.7 (8)	5.1 (5)	0.327
<b>Hipertensión, % (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
Normopeso (IMC 18,5-25), % (n)	37.0 (34)	32.7 (32)	0.647

Sobrepeso (IMC 25-29,9), % (n)	40.2 (37)	46.9 (46)	
Obesidad (IMC $\geq$ 30), % (n)	22.8 (21)	20.4 (20)	
<b>Circunferencia de la 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>ECV prematura</b>	15.2 (14)	6.1 (6)	0.041
<b>Enfermedad coronaria, % (n)</b>	21.7 (20)	5.1 (5)	0.001
Infarto, % (n)	14.1 (13)	3.1 (3)	0.006
Angina, % (n)	17.4 (16)	3.1 (3)	0.001
<b>Tratamiento hipolipemiante, % (n)</b>	84.8 (78)	90.8 (89)	0.203
Tratamiento hipolipemiante de alta intensidad, % (n)*	38.0 (35)	59.2 (58)	0.004

---

Resultados presentados en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) – percentiles 25 y 75 - (prueba de Kruskal Wallis) o número absoluto y porcentaje (prueba de Chi-cuadrado).

Valores significativos considerados con  $p < 0,05$ .

Leyenda: BR = Brasil; WC = circunferencia de la cintura; ECV prematura = Enfermedad cardiovascular antes de los 60 años; IMC = índice de masa corporal; SP = España; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.

La Tabla 1 muestra que el consumo de calorías, proteínas y carbohidratos fue mayor en BR (todos los valores de  $p < 0,001$ ). Por otro lado, el consumo de grasas fue aproximadamente 1,7 veces mayor en SP ( $p < 0,001$ ). En consecuencia, los consumos de AGS, AGM y AGP, así como las proporciones de AGM / AGS, AGP / AGS y (AGM + AGP) / AGS fueron mayores en SP (todos los valores de  $p < 0,001$ ). Por el contrario, los consumos de ácidos grasos trans (AG trans) y colesterol fueron mayores en BR ( $p < 0,001$  para ambos parámetros). El consumo de fibra ajustado por 1000 Kcal fue mayor en SP ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1 - Consumo de energía y macronutrientes de las personas con HF de Brasil y España.**

<b>Consumo de Energía y macronutrientes</b>	<b>BR (92)</b>	<b>SP (98)</b>	<b>p</b>
Energía (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 (% de energía)	20.0 (16.8 – 23.2)	18.6 (17.1-20.6)	0.031
Carbohidratos(g)	288.7 (236.1-380.8)	188.1 (156.7-224.6)	<0.001
Carbohidratos (% de energía)	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
Grasa (g)	52.9 (42.3-69.8)	71.1 (59.2-86.7)	<0.001
Grasa (% de energía)	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 (% de energía)	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 (% de energía)	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 (% de energía)	4.6 (3.8-5.7)	8.6 (7.7-9.3)	<0.001
(AGM+AGP)/AGS (% de energía)	1.4 (1.2-1.6)	2.4 (2.1-2.7)	<0.001
AG trans (g)	1.9 (1.5-2.4)	0.54 (0.3-0.9)	<0.001
Colesterol (mg)	283.3 (224.0-366.6)	188.9 (152.6-225.3)	<0.001

Resultados presentados en medianas y rangos intercuartílicos - percentiles 25 y 75 - (prueba de Kruskal Wallis).

Valores significativos considerados con  $p < 0,05$ .

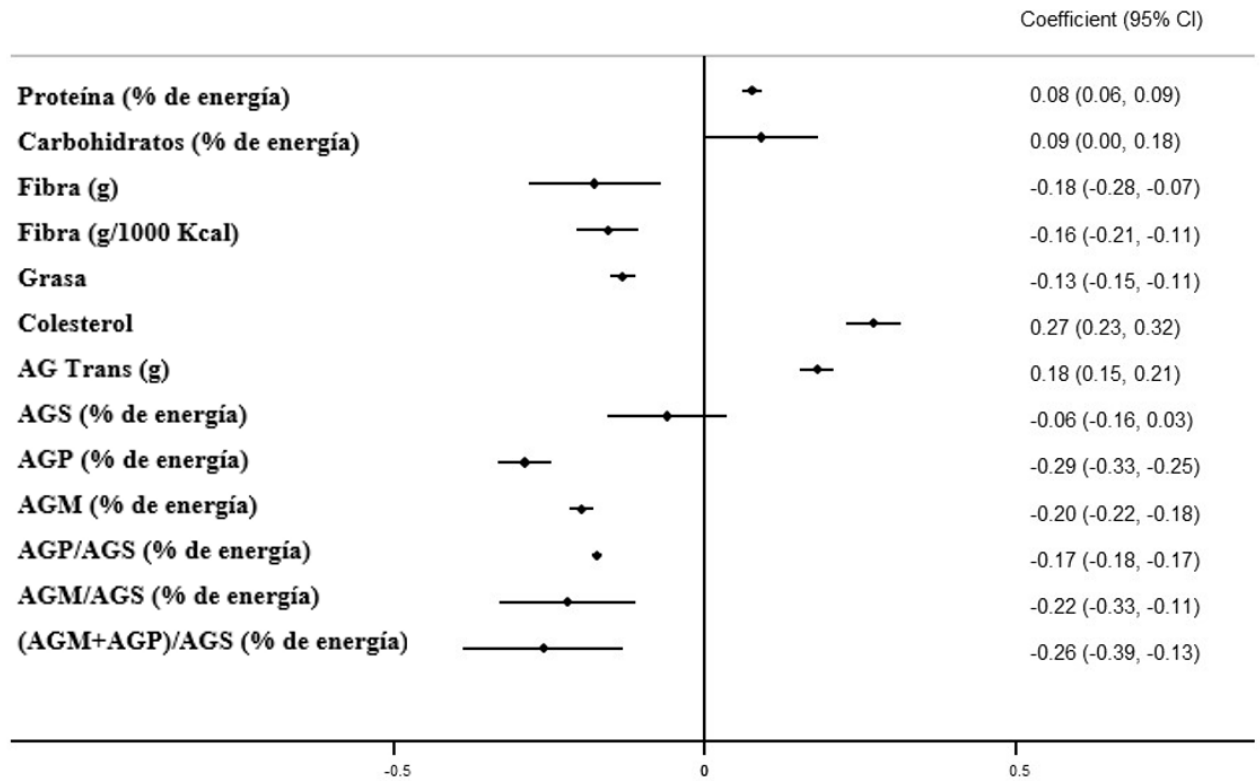
Leyenda: BR = Brasil; SP = España;

AGS = ácidos grasos saturados; AGM = ácidos grasos monoinsaturados; AGP = ácidos grasos poliinsaturados; AG trans = Ácidos grasos trans.

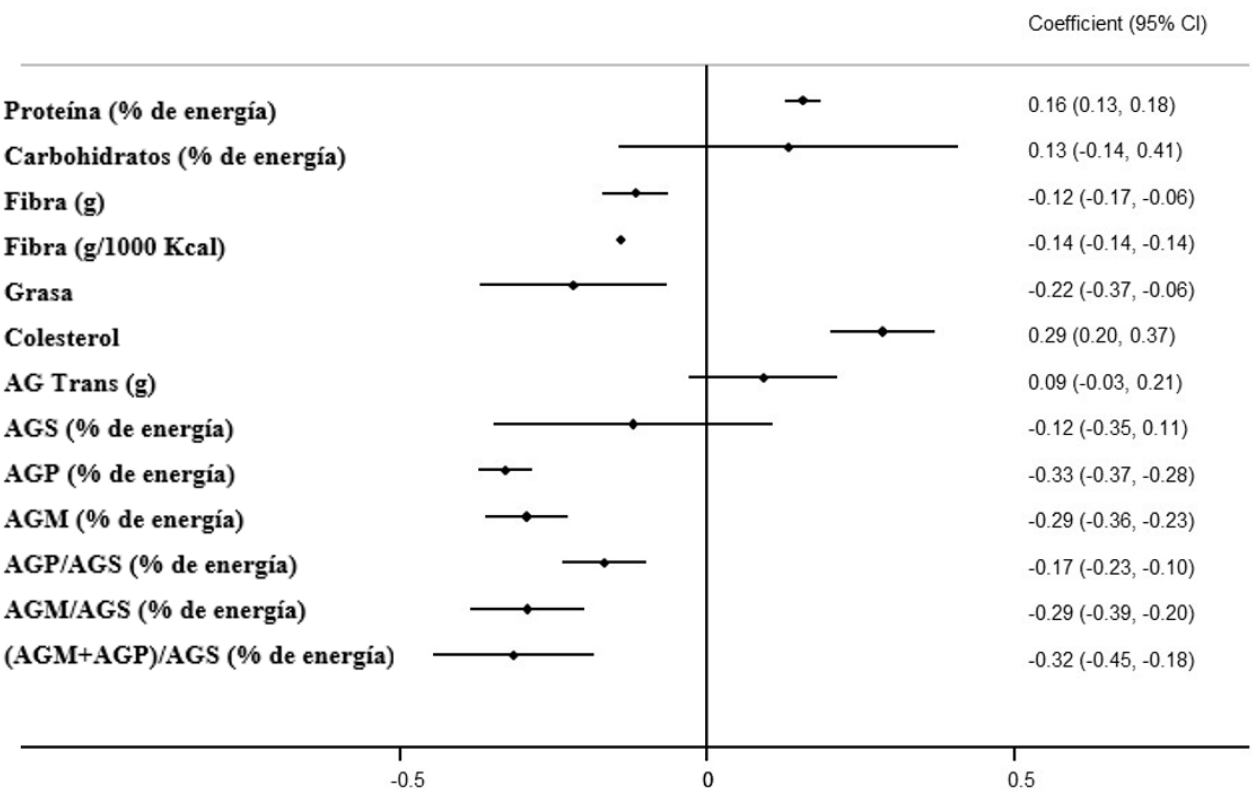
Las figuras 1a-c muestran las asociaciones multivariadas normalizadas (por 1 DE), respectivamente, de C-LDL, ApoB y hs-CRP con el consumo de macronutrientes. Se encontró una asociación inversa de C-LDL con fibra, fibra / 1000 Kcal, porcentajes de AGM, AGP, AGM / AGS, AGP / AGS y (AGM + AGP) / AGS (todos los valores de  $p < 0,001$ ). Por otro lado, la ingesta de colesterol, proteínas y AG trans se asociaron positivamente con el C-LDL (todos  $p < 0,001$ ). No se encontró asociación entre el consumo de carbohidratos y AGS con el C-LDL (**Figura 1a**). Los resultados no cambiaron cuando el C-LDL se ajustó por la  $L_p$  (a) como se describió anteriormente<sup>10</sup> (datos no mostrados).

La **Figura 1b** muestra que el consumo de proteínas se asoció positivamente con ApoB ( $p < 0,001$ ). Los porcentajes de consumo de fibra total y fibra / 1.000 Kcal, grasa total, AGM, AGP, AGM / AGS, AGP / AGS y (AGM + AGP) / AGS se asociaron inversamente con ApoB (todos  $p < 0,001$ ). Por el contrario, hubo una asociación directa entre el consumo de colesterol y ApoB ( $p < 0,001$ ). **La Figura 1c** muestra que hubo asociaciones positivas entre las ingestas de carbohidratos y AG trans con las concentraciones de hs-CRP ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, se encontraron relaciones inversas entre fibra / 1.000 Kcal ( $p = 0,003$ ), ingesta de grasas totales, AGS, AGM, AGP y sus proporciones con AGS y hs-CRP (todas  $p < 0,001$ ).

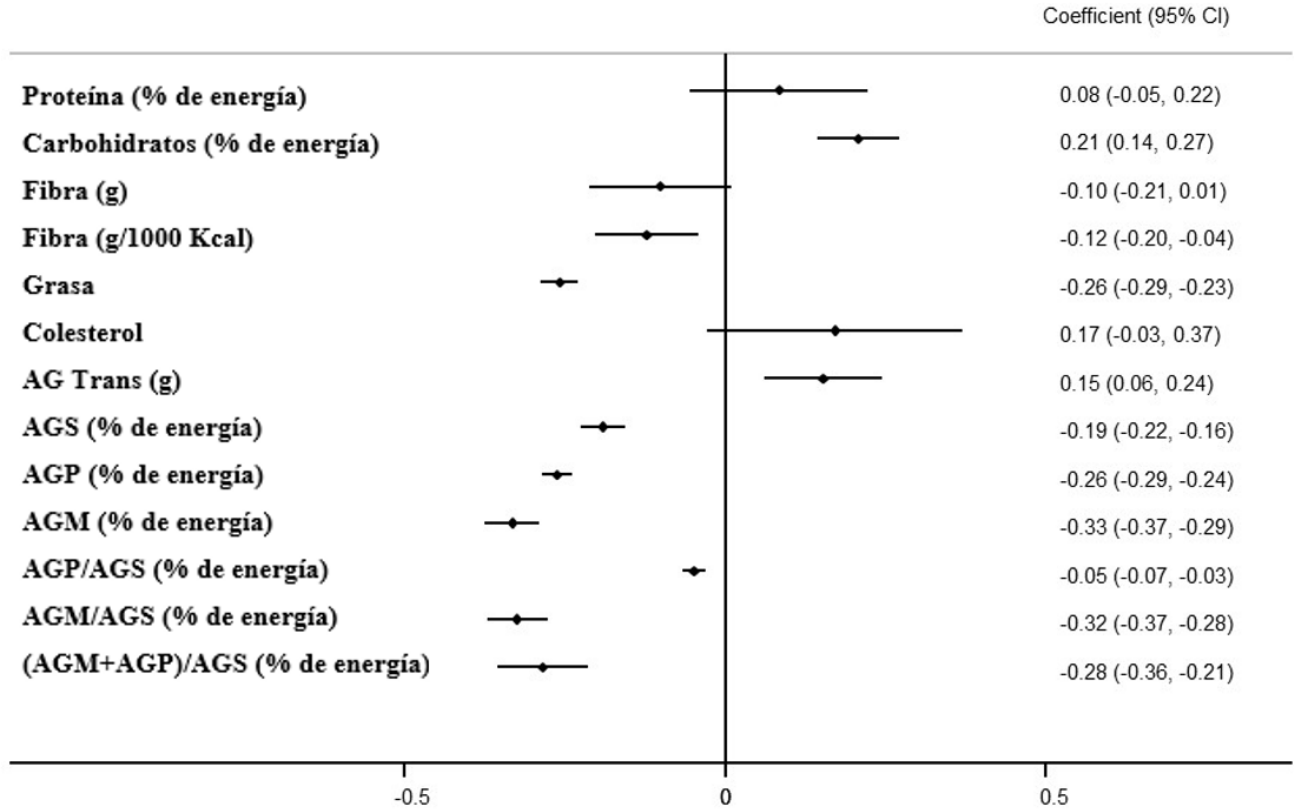
**Figura 1-a. Asociación multivariante entre la ingesta de macronutrientes (por 1 desviación estándar) y C-LDL en grupos.**



**Figura 1-b. Asociación multivariante entre la ingesta de macronutrientes (por 1 desviación estándar) y ApoB en grupos.**



**Figura 1-c. Asociación multivariante entre la ingesta de macronutrientes (por 1 desviación estándar) y hs-CRP en grupos.**



Modelos de regresión lineal ajustados por tratamiento farmacológico, tipo de mutación LDLR, tabaquismo, nivel educativo, categoría de actividad física, IMC e ingesta calórica.

\* Valores significativos considerados con  $p < 0.05$ .

Leyenda: hs-CRP = proteína C reactiva de alta sensibilidad; AGS = ácidos grasos saturados; AGM = ácidos grasos monoinsaturados; AGP = ácidos grasos poliinsaturados

## DISCUSIÓN

Hubo marcadas diferencias en la dieta de los individuos con HF de BR y SP. Los componentes dietéticos se asociaron con biomarcadores de aterosclerosis independientes de factores de confusión como la gravedad de los defectos de LDLR, el IMC y las diferencias en el uso de THL que pueden modificar sus concentraciones en sangre<sup>4</sup>. El estudio actual se parece al de Pimstone et al.<sup>11</sup> donde se observó un fenotipo de HF menos severo en personas que viven en zonas rurales de China que en chinos que viven en Canadá a pesar de tener mutaciones de HF similares. Por lo tanto, ambos estudios refuerzan el concepto de que el estilo de vida puede tener un impacto independiente en la gravedad de la HF. Este estudio tiene limitaciones: (i) su diseño

transversal no permite mostrar causalidad; y (ii) el colesterol HDL y los triglicéridos no se determinaron en BR, lo que excluye análisis adicionales sobre la influencia de la dieta en el perfil de lípidos.

### **Conclusiones**

Una dieta mediterránea ejerce efectos más favorables sobre los biomarcadores de lípidos y de inflamación de bajo grado que una mayor restricción en AGS como se observa en pacientes con BR. Se necesitan estudios de intervención para probar esta hipótesis en individuos con HF.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res*. 1998;18:1649–59.
8. 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 hypercholesterolaemia. *Nutr, Metab, Cardiovascular Dis*. 2012;22:836–42.
9. JOJO Genetics Database. <http://www.jojogenetics.nl/wp/database/>.
10. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:577–87.
11. 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.



### **Trabajo 3**

#### **“Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART”**

Publicado en: *Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, et al. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(10):828-834. Ver Anexo III.*

**Objetivo:** El estudio SAFEHEART fue diseñado para analizar la situación y mejorar el conocimiento de la hipercolesterolemia familiar (HF) en España. Nuestro objetivo fue determinar la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de desarrollar un evento y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiante y la consecución de objetivos de colesterol LDL en pacientes con HF.

**Métodos:** SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, a nivel nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HF caracterizada molecularmente. Se analizaron los pacientes >18 años con seguimiento completo.

**Resultados:** El análisis en este estudio se hizo con 2583 pacientes con HF. La mediana de seguimiento fue de 6,6 años (4,7–9,2 años). La tasa de incidencia global de eventos cardiovasculares fue de 1,31 eventos/100 pacientes-año. El riesgo estimado de desarrollar un evento cardiovascular a 10 años se redujo en el seguimiento, pasando del 1,3% al 1% ( $p < 0,001$ ). En el último seguimiento un 20,8 % y un 22,6 % de los pacientes en prevención primaria y secundaria consiguieron un C-LDL <100 mg/dl y <70 mg/dl respectivamente.

**Conclusiones:** En este estudio se muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de desarrollar un evento cardiovascular en la mayor población de pacientes con HF en España, así como su modificación, la consecución de objetivos en colesterol LDL y su manejo terapéutico. Aunque el riesgo cardiovascular de la HF es elevado, un adecuado tratamiento reduce la probabilidad de sufrir un evento.

## **INTRODUCCIÓN**

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es un trastorno autosómico codominante con una prevalencia de aproximadamente 1/300 casos en la población general<sup>1</sup>. Es el trastorno genético más frecuente asociado a enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura. Aunque el tratamiento hipolipemiante (THL) ha mostrado reducción en la mortalidad coronaria y total en la HF<sup>2</sup>, y el THL ha mejorado en los últimos años, la mayoría de los pacientes con HF no alcanzan un nivel terapéutico óptimo de Colesterol-LDL (C-LDL)<sup>3,4</sup> y, por tanto, siguen teniendo un elevado riesgo de desarrollo prematuro de ECVA. Sin embargo, no todos los pacientes con HF tienen el mismo riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Recientemente, hemos publicado una ecuación que permite definir el riesgo de un determinado individuo con HF en base a 8 sencillas variables<sup>5</sup>. Entre ellas, hay que destacar el papel que desempeña la Lp(a) en la predicción de ECVA incidente en pacientes con HF<sup>6</sup>.

Las últimas guías de hiperlipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup> consideran a los pacientes con HF con alto o muy alto riesgo cardiovascular y, por tanto, el objetivo de C-LDL debe ser <100 mg/dL o <70 mg/dL en pacientes sin y con antecedentes de enfermedad cardiovascular respectivamente, debiéndose en ambos casos cumplir un segundo objetivo que consiste, al menos, en una reducción del C-LDL superior al 50%. Sin embargo, poco se sabe sobre el uso de THL y el logro de los objetivos de C-LDL alcanzados en nuestro país. Los registros nacionales son una valiosa fuente para proporcionar esta información clave, necesaria para mejorar los modelos de atención para la salud, la educación de médicos y pacientes y para ayudar a definir prioridades en guías terapéuticas y políticas de planificación de salud<sup>8</sup>. El estudio SAFEHEART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study), un registro nacional de pacientes con HF fue diseñado para mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

El objetivo del presente trabajo es conocer la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular de acuerdo con la ecuación SAFEHEART-RE y su modificación, el empleo de THL y la consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con HF en el momento de la inclusión en el registro y en su último seguimiento.

## **MÉTODOS**

### **Diseño del estudio y población.**

SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, a nivel nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HF molecularmente definida y con participación de la atención primaria y la especializada<sup>9</sup>. El reclutamiento de familias con HF comenzó en 2004. Este estudio se aprobó por el comité ético del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

Los objetivos de tratamiento fueron definidos de acuerdo a las guías de hiperlipidemias<sup>7</sup>. Estas pautas se utilizaron para informar, educar y capacitar a los médicos participantes e incluir a los pacientes y las familias en este registro. La asignación de pacientes a una determinada Comunidad Autónoma se hizo en base a cuál era su residencia habitual y no en base a su lugar de nacimiento.

### **Seguimiento**

El centro coordinador del estudio SAFEHEART gestionó el seguimiento de los pacientes. Los pacientes fueron contactados anualmente mediante una encuesta telefónica estandarizada para registrar cambios relevantes en los hábitos de vida, medicación y la aparición de eventos cardiovasculares<sup>9</sup>. Las definiciones de ECVA previa e incidente han sido publicadas previamente<sup>5</sup>.

### **VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO**

Además de las variables demográficas y clínicas mencionadas, se incluyeron la edad, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el examen físico y el THL<sup>9</sup>. Las concentraciones del perfil lipídico y de la Lp(a) se determinaron en muestras de sangre en un laboratorio centralizado<sup>9</sup>. La concentración sérica de C-LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. El ADN se aisló de la sangre completa utilizando métodos estándar y el diagnóstico genético de HF se realizó como se ha descrito previamente<sup>10</sup>. El riesgo cardiovascular fue definido mediante la ecuación de cálculo de riesgo SAFEHEART-RE5. La clasificación de la intensidad del THL ha sido publicada previamente<sup>5</sup>, pero en el presente trabajo, el empleo de inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina tipo 9 (iPCSK9) se incluye dentro del THL máximo.

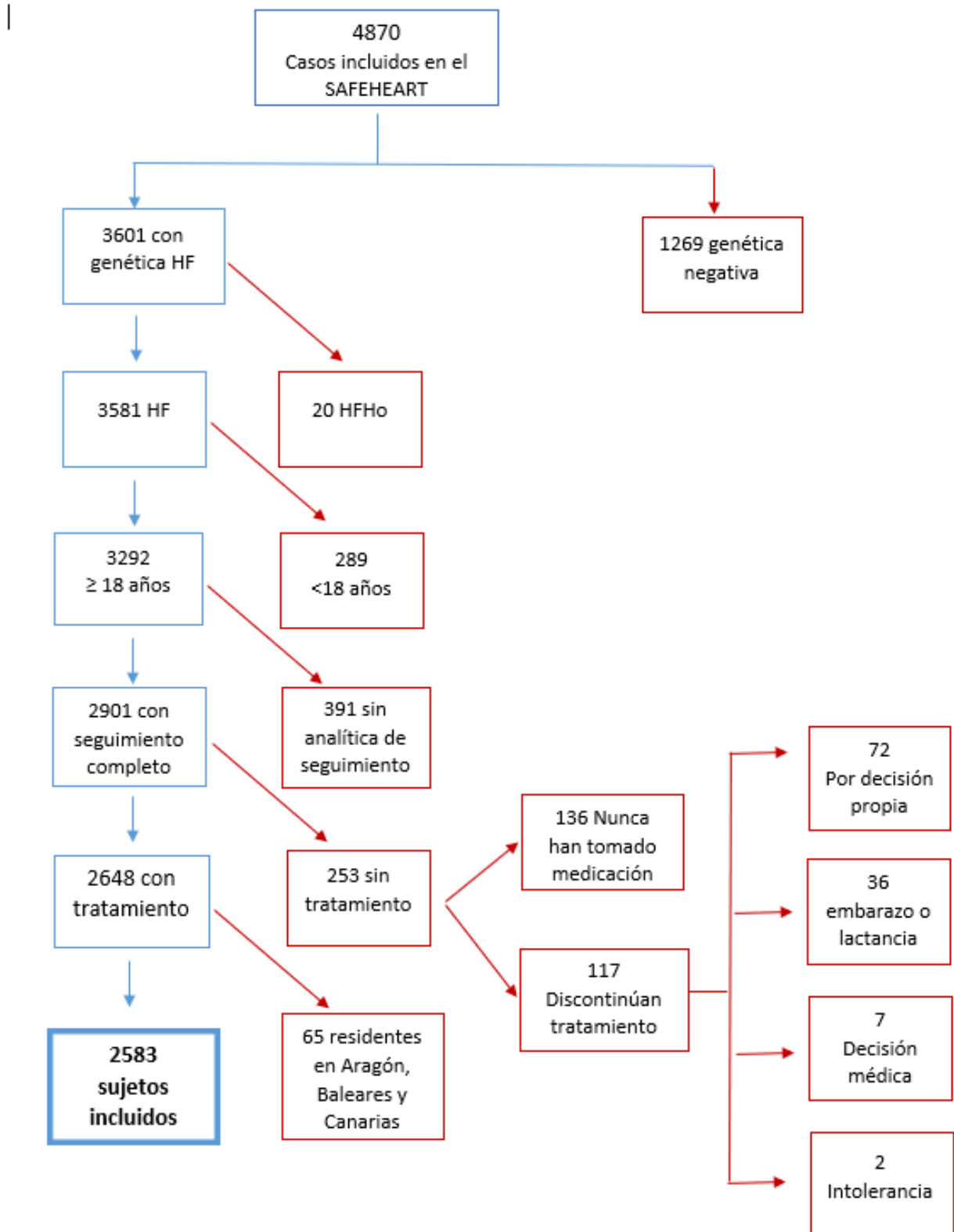
## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 18.0 del programa SPSS. Los datos cuantitativos se expresaron como mediana y rango intercuartil (RIQ) excepto en el análisis desglosado por Comunidades Autónomas (CCAA) en que sólo se muestra la mediana. Los riesgos estimados y sus modificaciones se muestran como media tras comprobar su ajuste a una distribución normal. Los datos cualitativos se muestran como número absoluto y porcentaje excepto en el análisis desglosado por CCAA en que sólo se muestra el porcentaje. La tasa de incidencia de eventos cardiovasculares se calculó como el cociente en el que el numerador es el número de eventos observados y el denominador es el tiempo en riesgo para el evento. El tiempo en riesgo fue la suma del tiempo de seguimiento de los pacientes que no tienen evento más la suma del tiempo hasta que aparece el evento en los pacientes en los que se produce el evento. La tasa de incidencia se expresó como número de eventos por 100-pacientes-año. Se empleó el test de McNemar para comparación de pares de proporciones, el test de Wilcoxon para comparación de pares de variables cuantitativas, la prueba binomial para comparar la proporción observada en cada Comunidad Autónoma con el valor de la población total y la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para una muestra para comparar la mediana de las variables de cada comunidad con la de la población total. Se consideró una diferencia significativa si la *p* era menor de 0,05.

## **RESULTADOS**

Se reclutaron 4.870 sujetos, 3.601 con diagnóstico genético de HF y 1.269 familiares no afectados. El análisis en este estudio se hizo con 2583 pacientes con HF, después de excluir a los sujetos sin un seguimiento completo y a los que no recibían THL en el último seguimiento, así como a aquellas comunidades representadas con menos de 50 pacientes, como fueron Aragón, Baleares y Canarias (**Figura 1**). La mediana de seguimiento fue de 6,6 años (4,7–9,2 años). Las características principales de la cohorte a la inclusión y en el último seguimiento se describen en las **tablas 1 y 2**.

Figura 1: Diagrama de flujo que muestra el reclutamiento de casos en el registro SAFEHEART.



**Tabla 1. Características de la población. Variables binarias.**

Variable	INCLUSIÓN		ÚLTIMO SEGUIMIENTO		% diferencia	P
	n	%	n	%		
ECV previa a la inclusión	362	14	-	-	-	-
Incidencia de ECV no mortal durante seguimiento	-	-	193	7,5	-	-
Incidencia de ECV mortal durante seguimiento	-	-	60	2,3	-	-
DM	131	5,1	210	8,1	3	<0,001
HTA	413	16	594	23	7	<0,001
TAB activo	644	24,9	351	14,8	-10,1	<0,001
MAX EST	1126	43,6	1665	64,5	20,9	<0,001
MAX COMB	682	26,4	1309	50,7	24,3	<0,001
iPCSK9	10	0,4	297	11,5	11,1	<0,001
THL MAX	1529	59,2	2090	80,9	21,7	<0,001
C-LDL<100 mg/dl prevención 1 <sup>a</sup>	92	4,1	439	20,8	16,7	<0,001
C-LDL<70 mg/dl prevención 2 <sup>a</sup>	8	2,2	107	22,6	20,4	<0,001

DM: Diabetes mellitus; ECV: Enfermedad cardiovascular; EZE: Ezetimibe; HTA: Hipertensión arterial; INC: Inclusión; iPCSK9: Inhibidores de PCSK9; MAX COMB: Tratamiento máximo combinado (tratamiento máximo con estatinas junto con ezetimibe 10 mg/día); MAX EST: Tratamiento máximo con estatinas (Atorvastatina 40-80 mg/día o Rosuvastatina 20-40 mg/día); TAB: Tabaquismo; THL: Tratamiento hipolipemiente; THL MAX: Tratamiento hipolipemiente máximo (tratamiento con potencia suficiente para reducir al menos un 50% los niveles de C-LDL pre-tratamiento. Simvastatina 20, 40 o 80 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día, pravastatina 40 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día, fluvastatina 80 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día, atorvastatina 40 o 80 mg/día con o sin combinación con ezetimibe 10 mg/día, atorvastatina 10 o 20 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día, rosuvastatina 20 o 40 mg/día con o sin combinación con ezetimibe 10 mg/día, rosuvastatina 10 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día, Pitavastatina 4 mg/día en combinación con ezetimibe 10 mg/día y empleo de iPCSK9), US: Último seguimiento.

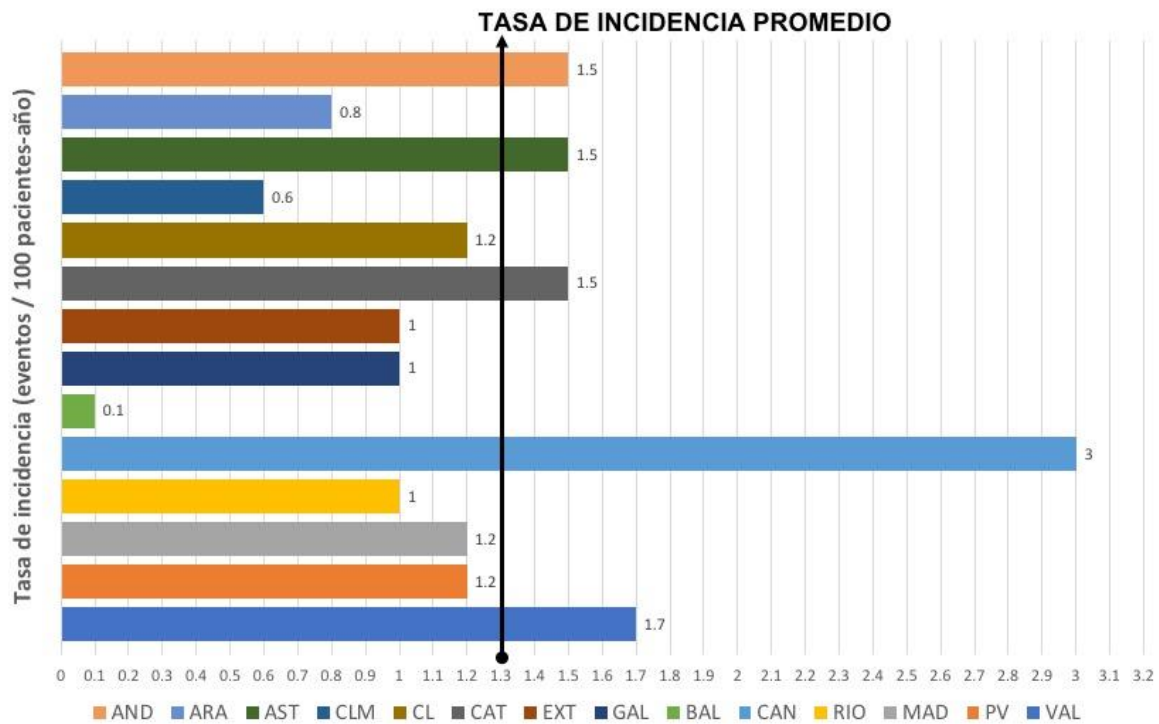
**Tabla 2. Características de la población. Variables continuas.**

Variable	INCLUSIÓN		ÚLTIMO SEGUIMIENTO		Diferencia	p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ		
Edad (años)	44	34-54	51	41-62	7	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,6	22,7-28,9	25,6	23,1-28,6	0	0,9
CT mg/dl	236,0	205,0-277,0	198,8	175,0-227,0	-37,2	<0,001
C-LDL mg/dl	164,4	138,3-204,0	125,0	104,0-150,0	-39,4	<0,001
Lp(a) mg/dl	21,6	8,6-52,6	-	-	-	-
Años en tratamiento con estatinas	-	-	18,7	12,7-26,7	-	-
Años en tratamiento con Ezetimibe	-	-	10,7	7,9-12,8	-	-
SAFEHEART-RE 10 (%)	1,3	0,6-2,6	1,0	0,5-2,0	-0,3	<0,001

C-LDL: Colesterol LDL; CT: Colesterol total; IMC: Índice de masa corporal; SAFEHEART-RE 10: Riesgo cardiovascular a 10 años estimado mediante SAFEHEART risk equation<sup>5</sup>.

Durante el seguimiento se registraron un total de 240 primeros ECVA mortales o no mortales (193 primeros eventos no mortales y 60 eventos mortales). La tasa de incidencia global de eventos cardiovasculares fue de 1,31 eventos/100 pacientes-año y se encuentra desglosada por CCAA de residencia en la **figura 2**. En cuanto al tratamiento, el 59,2% de los pacientes a la inclusión seguía un THL máximo frente al 80,9% en el último seguimiento ( $p < 0,001$ ). En la inclusión había un pequeño porcentaje de pacientes tratados con iPCSK9 (0,4%) frente al 11,5% en el último seguimiento ( $p < 0,001$ ).

**Figura 2: Tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en función de la Comunidad Autónoma de residencia.**



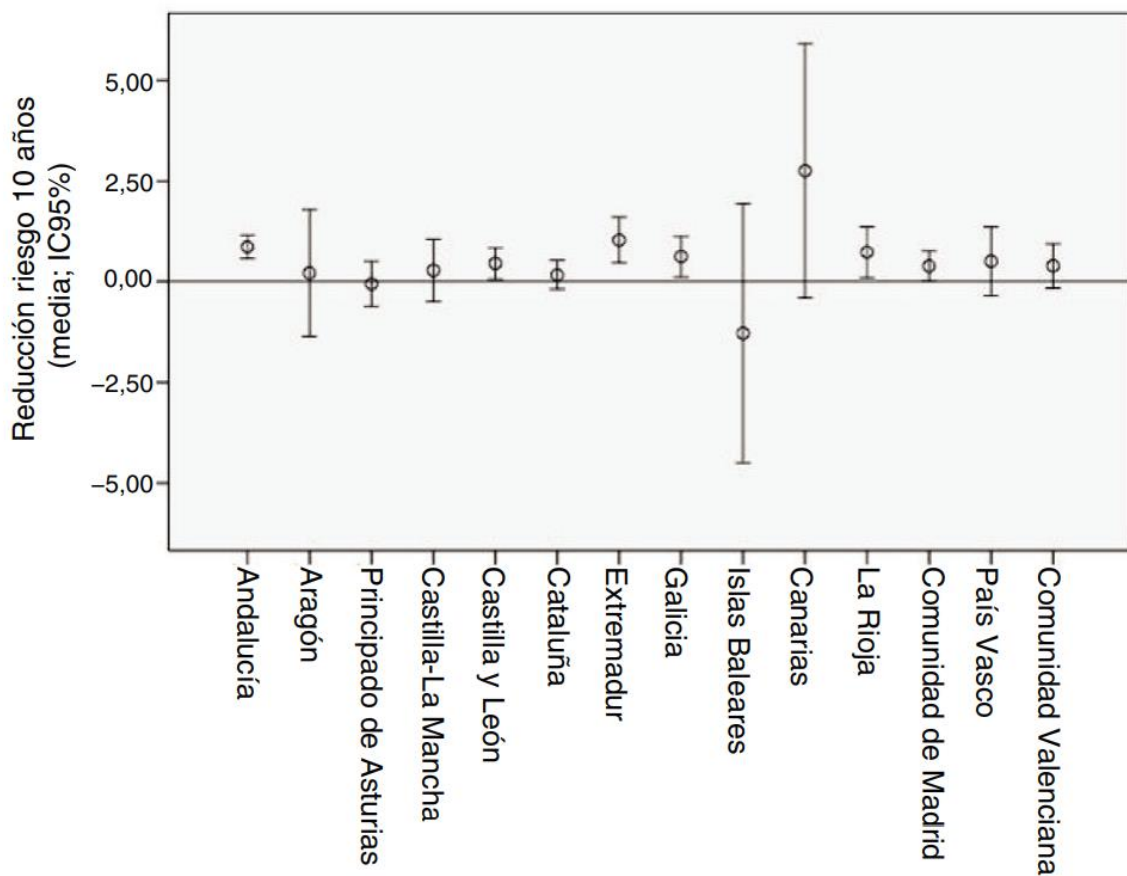
AND: Andalucía; ARA: Aragón; AST: Principado de Asturias; BAL: Islas Baleares; CAN: Canarias; CAT: Cataluña; CLM: Castilla-La Mancha; CL: Castilla y León; EXT: Extremadura; GAL: Galicia; RIO: La Rioja; MAD: Comunidad de Madrid; PV: País Vasco; VAL: Comunidad Valenciana.

Respecto a la consecución de objetivos de C-LDL en la inclusión, un 4,1% de los pacientes en prevención primaria conseguían un C-LDL < 100 mg/dl y un 2,2 % en prevención secundaria conseguía un C-LDL < 70 mg/dl. En el último seguimiento un 20,8 % y un 22,6 % de los pacientes en prevención primaria y secundaria respectivamente conseguían los objetivos en C-LDL ( $p < 0,001$ ). El tabaquismo activo

en la inclusión fue de 24,9% frente a un 14,8% en el último seguimiento ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en el IMC entre la inclusión y el último seguimiento.

En cuanto al riesgo cardiovascular, estimado mediante la SAFEHEART-RE a la inclusión y en el último seguimiento, los resultados se muestran en la **figura 3**. En la base de la figura se encuentran los riesgos medios y su modificación al final del seguimiento. La figura muestra el cambio medio de riesgo y sus intervalos de confianza en pacientes distribuidos en función de su lugar de residencia.

**Figura 3: Riesgos medios de desarrollar un evento cardiovascular en el momento de la inclusión y del seguimiento (tablas de la base) y cambio medio de riesgo y sus intervalos de confianza en las diferentes Comunidades Autónomas.**





## **DISCUSIÓN**

El presente estudio describe por primera vez la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo cardiovascular, el uso de THL y la consecución de objetivos terapéuticos de la HF en España y distribuidos por CCAA de residencia. La tasa de incidencia global de eventos cardiovasculares fue de 1,31 eventos / 100 pacientes-año.

El estudio muestra como el C-LDL en pacientes con HF se modifica favorablemente en los 6 años de seguimiento al intensificar el THL. La proporción de pacientes con THL máximo aumentó del 59,2 al 80,9%. Aunque en el momento del último seguimiento el 80,9 % de los casos de HF se encontraban en THL máximo y el 11,5% estaban tratados con iPCSK9, solo el 20,8% de los pacientes en prevención primaria y el 22,6% en prevención secundaria, alcanzaron un C-LDL <100 mg/dL y <70 mg/dL respectivamente. En este punto, es importante destacar varios hechos: 1) Respecto a datos previos de este mismo registro, se ha doblado el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos<sup>3</sup>; 2) Un mayor porcentaje de pacientes en prevención secundaria que en prevención primaria alcanzan objetivos en C-LDL. Este hecho se debe probablemente a la reciente incorporación de los iPCSK9 en los pacientes de mayor riesgo; 3) Aún existe un porcentaje elevado de pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos. Una posible explicación es que los pacientes con HF parten de cifras basales muy elevadas de C-LDL. Por tanto, se debe enfatizar en la recomendación de utilizar estatinas potentes y terapia combinada con ezetimibe e iPCSK9 en pacientes con HF<sup>11</sup>. El presente trabajo muestra que aún existe una importante brecha entre objetivos y tratamiento empleado y, por tanto, existe una sustancial capacidad de mejora. Sin embargo, nuestros resultados también muestran la enorme dificultad que tienen estos pacientes para alcanzar los objetivos de C-LDL a pesar de utilizar el mejor THL disponible.

La mejoría del riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular en el seguimiento probablemente sea debida a la importante reducción del C-LDL. Aunque aumenta la prevalencia de enfermedad cardiovascular clínica y aumenta la prevalencia de hipertensión arterial, también hay que destacar una marcada reducción del consumo de tabaco en esta población. El valor medio del IMC es 26,1 Kg/m<sup>2</sup>, cifra inferior a lo observado en la población adulta española: 26,7 Kg/m<sup>2</sup> (27,2 en varones y 26,1 en mujeres). Además, el IMC medio no ha variado desde el momento de la inclusión, al contrario de lo observado en la población española, donde aumenta significativamente

con la edad<sup>12</sup>. Estos resultados se deben en parte a que los pacientes con HF tienen una mayor concienciación en cuanto a la prevención cardiovascular y por tanto tienen mejores hábitos de vida, que la población general<sup>13</sup>.

Hasta la aparición de nuevas formas de valorar el riesgo cardiovascular en pacientes con HF, los niveles de C-LDL antes de THL se usaban para identificar a los fenotipos graves<sup>14,15</sup>. La ecuación SAFEHEART-RE, basada en datos prospectivos, proporciona un enfoque más preciso para definir el riesgo y el manejo terapéutico más adecuado en pacientes con HF<sup>5</sup>.

Por último, es interesante que el 40,1% de los pacientes con HF son manejados en atención primaria. Sin embargo, la variabilidad de este porcentaje en función de la Comunidad Autónoma de residencia es muy alta, como en Castilla y León, donde existe un plan regional de detección de la HF con la participación del médico de atención primaria<sup>16</sup>.

Somos conscientes de las fortalezas y limitaciones del presente estudio. Este trabajo es el estudio longitudinal más grande con una población con HF definida molecularmente que refleja la práctica clínica real del manejo de los pacientes en los diferentes niveles asistenciales. Aunque es un registro nacional, la muestra no proviene de todas las CCAA. Estos resultados enfatizan la necesidad de un registro prospectivo para evaluar las tendencias en el cuidado de la salud cardiovascular en la HF.

La falta de programas de detección crea una barrera para la prevención eficaz de la ECVA prematura y afecta a la calidad de vida y a la carga económica y social de las familias con HF. La detección temprana y el tratamiento de los pacientes con HF son un desafío para los sistemas de salud y representa una necesidad médica no cubierta. Para evitar las desigualdades regionales en el cuidado de las familias con HF es necesaria la implementación de una estrategia nacional de detección de esta enfermedad que es muy eficiente y contribuirá a mejorar su atención y a evitar la morbimortalidad cardiovascular<sup>17</sup>.

## **Conclusiones**

Este estudio muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en una amplia población de pacientes con HF en España, su modificación, la consecución de objetivos y el

manejo terapéutico de estos pacientes. Aunque el riesgo de la HF es elevado, un adecuado manejo reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. Por tanto, se deben centrar los esfuerzos en lograr un adecuado control en el C-LDL y en mejorar los factores de riesgo de estos pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167-2192.
2. Humphries SE, Cooper JA, Seed M, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis*. 2018;274:41-46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.040
3. Perez De Isla L, Alonso R, Watts GF, 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):1278-1285. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.008
4. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL Cholesterol Treatment Goals in Children and Adolescents With Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):444-450. doi:10.1016/j.rec.2016.10.010
5. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135(22):2133-2144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541
6. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):1029-1039. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.037
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

8. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(2):152-160.  
doi:10.1097/MOL.0000000000000398
9. Mata N, Alonso R, Badimón L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):94. doi:10.1186/1476-511X-10-94
10. Bourbon M, Alves AC, Alonso R, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis.* 2017;262:8-13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.002
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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):3478-3490.  
doi:10.1093/eurheartj/eh273
12. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2016;69(6):579-587. doi:10.1016/j.rec.2016.02.009
13. Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, et al. Adults with familial hypercholesterolaemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr.* February 2019:1-11. doi:10.1017/S1368980018003853
14. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):219-223.  
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.020
15. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial

Hypercholesterolemia Panel. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):850-861.

doi:10.1016/S2213-8587(16)30041-9

16. Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Model for Preventive Medicine. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2014;67(9):685-

688. doi:10.1016/j.rec.2014.01.015

17. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.*

2017;11(1). doi:10.1016/j.jacl.2017.01.002

## **Conclusiones**

## **Conclusiones**

1. La población adulta con HF presenta mejores hábitos de vida, fundamentalmente una alimentación más saludable y una mayor adherencia a la DM que sus familiares no afectados.
2. Destaca el elevado consumo de verduras y hortalizas, aceite de oliva, pescado y lácteos desnatados y el bajo consumo de bollería, refrescos azucarados y carnes rojas en los pacientes con HF. Esto se traduce en un menor consumo de grasas saturadas y colesterol.
3. El consumo de grasas saturadas y azúcares simples en esta población sigue por encima de lo recomendado por lo que todavía se dispone de un margen de mejora para disminuir el mencionado consumo.
4. A pesar del elevado riesgo cardiovascular de la HF y de la disponibilidad de fármacos efectivos, una dieta saludable podría ser una importante ayuda para controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados, especialmente el sobrepeso y la hipertensión arterial.
5. A pesar de presentar la misma enfermedad genética y de ser prescrito el consejo dietético y el tratamiento farmacológico para reducir el colesterol, hay diferencias en los patrones clínicos, bioquímicos y dietéticos en individuos con HF de Brasil y España.
6. Las diferencias en los patrones dietéticos y el consumo de macronutrientes de pacientes con HF de España y Brasil se asociaron con biomarcadores de aterosclerosis e inflamación después de ajustar por factores de confusión como el tipo de mutación, el IMC y las diferencias en el uso de tratamientos hipolipemiantes potentes.
7. Una dieta de estilo mediterráneo tiene efectos más favorables sobre la salud cardiovascular que una dieta con restricción más severa en grasa total y grasa saturada. Esto refuerza las recomendaciones de que el consumo de grasa en general no debe restringirse para las personas con HF, sino que debe mejorarse la calidad de la misma, fomentando el consumo de aceite de oliva como grasa fundamental de la dieta para aumentar el consumo de monoinsaturados y limitar el consumo de alimentos ricos en grasas saturadas y trans.
8. La tasa de incidencia global de eventos cardiovasculares en los pacientes con HF de la cohorte SAFEHEART fue de 1,31 eventos/100 pacientes-año.

9. Aunque en el momento del último seguimiento el 80,9 % de los casos con HF se encontraban en THL máximo y el 11,5% estaban tratados con iPCSK9, solo el 20,8% de los pacientes en prevención primaria y el 22,6% en prevención secundaria, alcanzaron un C-LDL <100 mg/dL y <70 mg/ lo que pone de manifiesto la enorme dificultad que tienen estos pacientes para alcanzar los objetivos de C-LDL.

10. Aun cuando el riesgo CV de la HF es elevado, un adecuado tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. El riesgo estimado de desarrollar un evento cardiovascular a 10 años se redujo significativamente en el seguimiento, pasando del 1,3% al 1% en la cohorte SAFEHEART.

11. El tratamiento hipolipemiente con estatinas potentes y/o ezetimibe junto con la adición de nuevos fármacos como los anti-PCSK9 contribuye a una mejor consecución de los objetivos en C-LDL y a una disminución del riesgo cardiovascular.



## **Anexo**

Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 a 3



# Adults with familial hypercholesterolaemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study

Raquel Arroyo-Olivares<sup>1,\*</sup>, Rodrigo Alonso<sup>1,2</sup>, Gracia Quintana-Navarro<sup>3</sup>, Francisco Fuentes-Jiménez<sup>3</sup>, Nelva Mata<sup>1,4</sup>, Ovidio Muñoz-Grijalvo<sup>5</sup>, José L Díaz-Díaz<sup>6</sup>, Daniel Zambón<sup>7</sup>, Francisco Arrieta<sup>8</sup>, Jesús García-Cruces<sup>1,9</sup>, Juan A Garrido-Sanjuan<sup>10</sup>, José R Banegas<sup>11</sup> and Pedro Mata<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Hipercolesterolemia Familiar, C/General Álvarez de Castro 14, 28010 Madrid, Spain: <sup>2</sup>Department of Nutrition, Clínica las Condes, Santiago, Chile: <sup>3</sup>Lipids and Atherosclerosis Unit, IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain: <sup>4</sup>Department of Epidemiology, Madrid Health Authority, Madrid, Spain: <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Virgen del Rocío, Seville, Spain: <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Abente y Lago, La Coruña, Spain: <sup>7</sup>Department of Endocrinology, Hospital Clínic, Barcelona, Spain: <sup>8</sup>Department of Endocrinology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain: <sup>9</sup>Department of Preventive Medicine, Hospital Universitario 'Río Carrión', Palencia, Spain: <sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, La Coruña, Spain: <sup>11</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid/IdiPAZ and CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

Submitted 31 May 2018: Final revision received 19 October 2018: Accepted 5 December 2018

## Abstract

**Objective:** Healthy lifestyle habits are the cornerstone in the management of familial hypercholesterolaemia (FH). Nevertheless, dietary studies on FH-affected populations are scarce. The present study analyses dietary habits, adherence to a Mediterranean diet pattern and physical activity in an adult population with FH and compares them with their non-affected relatives.

**Design:** Cross-sectional study.

**Setting:** Data came from SAFEHEART, a nationwide study in Spain.

**Participants:** Individuals ( $n$  3714) aged  $\geq 18$  years with a genetic diagnosis of FH ( $n$  2736) and their non-affected relatives ( $n$  978). Food consumption was evaluated using a validated FFQ.

**Results:** Total energy intake was lower in FH patients *v.* non-affected relatives ( $P < 0.005$ ). Percentage of energy from fats was also lower in the FH population (35% in men, 36% in women) *v.* those non-affected (38% in both sexes,  $P < 0.005$ ), due to the lower consumption of saturated fats (12.1% in FH patients, 13.2% in non-affected,  $P < 0.005$ ). Consumption of sugars was lower in FH patients *v.* non-affected relatives ( $P < 0.05$ ). Consumption of vegetables, fish and skimmed milk was higher in the FH population ( $P < 0.005$ ). Patients with FH showed greater adherence to a Mediterranean diet pattern *v.* non-affected relatives ( $P < 0.005$ ). Active smoking was lower and moderate physical activity was higher in people with FH, especially women ( $P < 0.005$ ).

**Conclusions:** Adult patients with FH report healthier lifestyles than their non-affected family members. They eat a healthier diet, perform more physical activity and smoke less. However, this patient group's consumption of saturated fats and sugars still exceeds guidelines.

## Keywords

Familial hypercholesterolaemia  
Diet  
Fatty acids  
Mediterranean diet  
Physical activity

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a genetic disorder characterized by high LDL-cholesterol level and a higher risk of premature atherosclerotic CVD<sup>(1)</sup>. FH is caused by mutations in the LDL receptor gene (*LDLR*) and, less frequently, in the apolipoprotein B gene (*APOB*). Although

FH highly increases cardiovascular risk, atherosclerotic CVD prevalence varies substantially by cohort and country, even across cases with the same genetic mutation<sup>(2-4)</sup>. These findings suggest that environmental, metabolic and genetic factors could explain the differences in the CVD

burden of these patients<sup>(5)</sup>. In fact, a recent study of the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) identified BMI increase, tobacco consumption and hypertension as predictive risk factors for the development of CVD in FH patients<sup>(6)</sup>.

At the population level, diet is one of the most important environmental factors affecting LDL-cholesterol level as well as other CVD risk factors<sup>(7-9)</sup>. Nevertheless, dietary studies on FH-affected populations are scarce. Studies in children with FH in Norway showed that a dietary protocol focused on reducing saturated fat consumption did impact patients' lipid profiles favourably<sup>(10,11)</sup>. Although most patients with FH will require lipid-lowering therapy for life<sup>(12-14)</sup>, main clinical guidelines also include a series of dietary and nutritional recommendations as part of treatment<sup>(12,15,16)</sup>.

The main objective of the present study was to describe the lifestyle habits, especially diet-related, the degree of adherence to a Mediterranean-type diet and the relationship with CVD among individuals aged  $\geq 18$  years with FH and their relatives registered at the SAFEHEART cohort<sup>(17)</sup>.

## Methods

### Study design and participants

Data came from the SAFEHEART study, the design and methodology of which have been previously described<sup>(17)</sup>. Briefly, SAFEHEART is a prospective, multicentre, nationwide study of a cohort of individuals in Spain with molecular diagnosis of FH and their non-FH affected family members. From January 2004 to January 2016, the study enrolled 4217 participants from 829 families. The local ethics committee of the University Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid) approved the study and all participants signed informed consents.

Exclusion criteria included: individuals under 18 years of age ( $n = 269$ ); failure to complete a semi-quantitative validated FFQ at inclusion ( $n = 230$ ); and reporting either an excessively high ( $>14\,644$  kJ/d ( $>3500$  kcal/d) for women and  $>17\,573$  kJ/d ( $>4200$  kcal/d) for men) or an excessively low energy intake ( $<2092$  kJ/d ( $<500$  kcal/d) for women and  $<3347$  kJ/d ( $<800$  kcal/d) for men) to eliminate outliers<sup>(18)</sup> ( $n = 4$ ). Thus, herein we analysed the data from the remaining 3714 individuals.

Upon entering the study, participants completed a 113-item FFQ, previously validated for this population<sup>(19)</sup>. The FFQ included questions about the consumption of each food during the previous year, specifying the size of the typical portion and consumption frequency (never before or number of times per year, per month, per week or per day). Based on the FFQ data, adherence to the Mediterranean diet (MD) was evaluated with the MEDAS<sup>(20)</sup> questionnaire, an instrument validated and developed to assess the degree of

adherence to a traditional MD pattern in the general population<sup>(21)</sup>.

### Study variables

A clinical history and *ad hoc* questionnaires collected participant demographic and clinical characteristics including age, history of CVD, common CVD risk factors (type 2 diabetes, hypertension, smoking) and level of physical activity. A physical examination included standardized measurement of weight (kg) and height (cm), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and waist circumference (cm). Blood pressure was measured twice in the supine position using an Omron MX3 sphygmomanometer.

Energy and nutrient intakes were estimated using the Spanish official food composition tables<sup>(22)</sup>. Two indices were used to assess fat quality: (i) the energy contribution of the different types of fatty acids according to their degree of saturation, i.e. SFA, MUFA and PUFA; and (ii) the relationship among them, i.e. PUFA:SFA and (PUFA + MUFA):SFA.

Adherence to the MD was evaluated with the fourteen-item MEDAS<sup>(20)</sup>, comprising two items on eating habits, eight items on the consumption frequency of traditional MD foods and four items to assess low consumption levels of non-recommended foods. Each item is scored 0 or 1 for a total score ranging from 0 to 14. A higher score indicates greater adherence to a MD. We defined<sup>(23)</sup> high adherence as a score  $\geq 9$  and moderate adherence as a score  $\geq 7$ . The MEDAS score was calculated from the FFQ data. However, since the FFQ does not specify the amount of olive oil used just for *sofrito* (a sauce consisting of tomato, onion and garlic, slow-cooked with olive oil), we cannot know whether participants met or did not meet the fourteenth MEDAS objective of *sofrito* consumption  $\geq 2$ /week. Therefore this item was excluded, and the total score was based on a maximum of 13 points. Physical activity was measured with the reduced version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>(24)</sup>.

### Statistical analysis

We performed descriptive analyses with the objective of describing the dietary habits of the SAFEHEART cohort and comparing the regular diet of participants with and without FH. Variables were analysed separately by sex. Qualitative variables are described by number of cases and corresponding percentages; normally distributed quantitative variables are described by their means and SD; and non-normally distributed quantitative variables are described with the median and interquartile range. The  $\chi^2$  test, Student's *t* test for independent data and the Mann-Whitney *U* test for independent data were used to compare differences across qualitative, normally distributed quantitative and non-normally distributed quantitative data, respectively. Statistical significance was set at two-sided  $P < 0.05$ .



## Results

### Description of the sample

Participant characteristics are shown in Table 1. Of the 3714 individuals, 2736 (73.6%) had molecular confirmation of FH and 978 were non-affected family members (negative genetic study; control group). Over half (54%) were women and the mean age was 45.1 (SD 15.6) years. The majority of patients were on lipid-lowering treatment at study entry. Mean BMI was 26.9 (SD 4.1) kg/m<sup>2</sup> in men and 25.8 (SD 5.3) kg/m<sup>2</sup> in women ( $P < 0.005$ ). Over one-third of the entire sample (36.7%) was overweight and 20.2% were obese. We did not find differences in BMI and prevalence of overweight or obesity between participants with and without FH. Prevalence of hypertension and type 2 diabetes was 14.7 and 4.0%, respectively, without differences by FH status. More men than women were current smokers (32.1 and 24.8%, respectively;  $P < 0.005$ ) and more controls than FH patients smoked (33.8 and 26.3%, respectively;  $P < 0.005$ ). Patients with FH and a history of CVD reported the lowest rate of tobacco consumption (12.9%).

A history of CVD was reported by 19.4% of men with FH and 7.9% without FH ( $P < 0.005$ ). Similarly, 8.1 and 2.1% of women with and without FH had a history of CVD, respectively ( $P < 0.005$ ).

### Physical activity

More women (62.3%) reported moderate physical activity compared with men (51.6%;  $P < 0.005$ ); further, women with FH were more likely to report moderate physical activity than those in the control group ( $P < 0.005$ ). Within the FH group, a higher proportion of patients who had already suffered CVD reported performing moderate physical activity than those with no CVD history (64.4 v. 58.4%, respectively;  $P < 0.05$ ; data not shown).

### Consumption of energy and nutrients

Table 2 shows the average consumption of macro- and micronutrients by sex and FH diagnosis. The mean daily energy intake was 8401 (SD 1966) kJ (2008 (SD 470) kcal), being higher in men and in non-FH individuals ( $P < 0.005$ ). Carbohydrates accounted for 43.0% of energy, fats for 37.0% and proteins for 18.1%.

In both sexes, the percentage of energy derived from complex carbohydrates and proteins was higher in patients with FH than the control group ( $P < 0.005$ ), whereas the percentage of energy derived from fats was higher in the control group ( $P < 0.005$ ). Table 3 shows the average consumption of macronutrients and fatty acids by CVD history and FH diagnosis. In both the FH group and the non-FH affected group, the percentage of energy from fats was higher in individuals without a history of CVD ( $P < 0.005$ ); the consumption of SFA followed a similar pattern ( $P < 0.005$ ).

Regarding the quality of the fat consumed (Fig. 1), MUFA represented 20.7%, SFA 12.4% and PUFA 8.2% of energy from fats. The intake of SFA was higher in the control group for both sexes ( $P < 0.005$ ), but no significant differences were detected in the energy derived from MUFA and PUFA between FH patients and controls. The percentage of energy from *trans*-fatty acids was low (0.3–0.4%). The relationship between unsaturated and saturated fatty acids (PUFA:SFA and (PUFA+MUFA):SFA) was significantly higher in women ( $P < 0.005$ ) as well as in FH patients ( $P < 0.005$ ). The consumption of cholesterol was higher in non-FH affected participants ( $P < 0.005$ ). None of the groups reported a mean cholesterol intake exceeding 300 mg/d (nutritional objectives for the Spanish population<sup>(25)</sup>). The cohort's overall consumption of *n*-3 fatty acids was 1.62 g/d with no substantial differences across groups.

The mean consumption of total fibre was 31.1 (SD 8.3) g/d. When expressing this as an intake per 4184 kJ (1000 kcal), we detected a higher consumption in FH patients across sexes ( $P < 0.005$ ). The consumption of sugars was lower in FH patients compared with their non-affected relatives ( $P < 0.05$ ).

### Food consumption

Table 4 shows the average food consumption by sex and FH diagnosis. Cereal consumption was significantly higher in men than women. However, there were no differences between FH patients and controls. Regarding the total consumption of milk products, there were no differences between participants with and without FH. However, more FH patients reported consuming skimmed milk products than non-FH participants ( $P < 0.005$ ).

Regarding the sources of animal protein, a higher consumption of red meats, sausages and processed meats was observed in the controls of both sexes than their FH-affected counterparts ( $P < 0.005$ ). The average total fish consumption was high (57 g/d) including that of blue fish; patients with FH reported a higher total fish intake than controls (67.1 and 60.4 g/d, respectively;  $P < 0.005$ ).

Regarding vegetables, participants reported an average consumption of 250 g/d, with patients' intake being higher. In terms of fruit intake, the average amount reported was 272 g/d which is equivalent to about two medium pieces of fruit.

In terms of beverages, we detected a significantly higher consumption of sugary soft drinks in non-FH affected individuals regardless of sex than among FH patients (117.1 and 91.9 g/d, respectively;  $P < 0.005$ ). In the case of alcoholic beverages, both fermented and distilled, consumption was higher in men than in women ( $P < 0.005$ ).

### Adherence to the Mediterranean diet

Based on the MEDAS<sup>(20)</sup> questionnaire, we observed that over 90% of the individuals met the MD recommendation

**Table 1** Baseline characteristics of adults in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by sex and diagnosis of familial hypercholesterolaemia (FH)

	Men (n 1708; 46%)				Women (n 2006; 54%)				P† (men v. women)
	FH (+)		FH (-)		FH (+)		FH (-)		
	n, mean or median	%, SD or IQR	n, mean or median	%, SD or IQR	n, mean or median	%, SD or IQR	n, mean or median	%, SD or IQR	
n	1253	33.7	455	12.3	1483	39.9	523	14.1	<0.005
Age (years)	44.8	15.0	41.9**	15.2	46.9	15.9	43.5**	16.1	<0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6	4.4	27.0	4.1	25.5	5.3	25.9	5.3	<0.005
Waist circumference (cm)	93.1	12.2	92.0	13.4	81.9	13.8	81.1	13.9	<0.005
Systolic aortic pressure (mmHg)	129.4	17.0	129.8	17.6	125.7	21.6	123.1*	19.3	<0.005
Diastolic aortic pressure (mmHg)	76.8	10.5	77.9	11.1	75.5	10.9	76.1	11.0	<0.005
Total cholesterol (mg/dl)	245.0	66.9	202.9**	41.4	252.9	65.3	211.4**	44.2	<0.005
TAG (mg/dl)	91	69–127	92	69–130	77	60–107	84*	61–117	<0.005
HDL-cholesterol (mg/dl)	45.1	11.0	49.3**	11.0	54.1	12.7	59.1**	13.7	<0.005
LDL-cholesterol (mg/dl)	178.1	62.4	131.4**	36.8	180.7	61.0	132.9**	38.1	0.19
Serum glucose (mg/dl)	88.2	15.7	90.6*	20.2	85.2	15.1	86.3	15.7	<0.005
Overweight‡	562	44.8	206	45.2	440	29.6	155	29.6	<0.005
Obesity§	261	20.8	96	21.1	285	19.2	102	19.5	<0.005
High blood pressure	169	13.5	68	14.9	237	15.9	73	14.0	0.18
Type 2 diabetes mellitus	61	4.5	22	4.3	55	3.5	24	4.2	0.13
Previous atherosclerotic CVD	244	19.4	36**	7.9	121	8.1	11**	2.1	<0.005
Family history of early atherosclerotic CVD	416	37.1	140	33.2	555	41.7	164**	33.2	<0.05
Active tobacco smoker	373	29.7	176**	38.6	345	23.2	154*	29.5	<0.005
Former smoker	399	31.8	103**	22.6	277	18.6	86*	16.4	<0.005
Low-intensity physical activity¶	229	18.2	101	22.2	334	22.4	156**	29.8	<0.005
Moderate-intensity physical activity¶	659	52.5	223	49.0	963	64.7	290**	55.4	<0.005
Vigorous-intensity physical activity¶	365	29.1	131	28.7	190	12.7	77**	14.7	<0.005

Values are mean and SD, median and interquartile range (IQR), or n and %.

Significant difference by diagnosis of FH: \*P < 0.05, \*\*P < 0.005.

†Statistical significance set at P < 0.05.

‡Defined as BMI = 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>.

§Defined BMI ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>.

||Family history of atherosclerotic CVD before age 60 years.

¶Measured with the reduced version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)<sup>(24)</sup>.

**Table 2** Baseline nutrient intake of adults in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by sex and diagnosis of familial hypercholesterolaemia (FH)

Nutrient†	Men (n 1708; 46%)				Women (n 2006; 54%)				P‡ (men v. women)
	FH (+)		FH (-)		FH (+)		FH (-)		
	Mean or median	SD or IQR	Mean or median	SD or IQR	Mean or median	SD or IQR	Mean or median	SD or IQR	
Energy (kJ/d)	8573.4	1994.9	9127.8**	2103.3	8127.0	1863.1	8522.4**	1928.4	<0.005
Energy (kcal/d)	2049.1	476.8	2181.6**	502.7	1942.4	445.3	2036.9**	460.9	<0.005
Carbohydrates (E%)	42.5	6.8	41.1**	6.3	43.3	6.7	42.3**	6.6	<0.005
Sugars (g/d)	104.5	34.8	106.7	34.9	102.1	31.9	105.9*	31.9	0.06
Fibre (g/d)	30.7	8.4	29.7*	7.8	31.8	8.3	31.7	8.0	<0.005
Fibre (g/4184 kJ (1000 kcal))	15.3	3.9	13.9**	3.5	17.0	4.1	15.9**	4.0	<0.005
Protein (E%)	17.6	2.7	17.2*	2.7	18.8	2.8	18.2**	2.8	<0.005
Animal protein (g/d)	60.1	17.6	63.6**	18.1	61.3	17.7	63.7*	18.9	0.14
Vegetable protein (g/d)	29.0	8.4	29.1	8.4	27.9	8.2	28.5	8.1	<0.005
Fat (E%)	35.7	6.4	38.0**	5.8	36.1	6.3	38.0**	6.4	0.25
Cholesterol (mg/d)	224.3	76.9	262.8**	85.8	207.9	70.0	237.2**	84.9	<0.005
MUFA (E%)	20.3	3.9	20.7	3.5	20.9	4.1	21.2	3.8	<0.005
PUFA (E%)	8.0	1.4	8.0	1.4	8.3	1.4	8.2	1.7	<0.005
SFA (E%)	12.1	2.2	13.3**	2.3	12.1	2.1	13.1**	2.2	0.30
Trans-fatty acids (g/d)	0.8	0.6	1.2**	0.7	0.7	0.5	0.9**	0.7	<0.005
Trans-fatty acids (E%)	0.36	0.2	0.47**	0.2	0.30	0.2	0.39**	0.2	<0.005
MUFA:SFA (E%)	1.70	0.3	1.57**	0.2	1.70	0.3	1.64**	0.3	<0.005
PUFA:SFA (E%)	0.67	0.1	0.61**	0.1	0.70	0.1	0.64**	0.1	<0.005
(MUFA + PUFA):SFA (E%)	2.38	0.4	2.19**	0.4	2.42	0.4	2.29**	0.4	<0.005
n-3 Fatty acids (g/d)	1.64	0.1	1.62	0.6	1.60	0.6	1.58	0.5	0.20
Alcohol (E%)	3.0	0.8–5.8	2.0	0.8–5.0	0.5	0.0–2.0	0.5	0.0–2.0	<0.005
K (mg/d)	3602.1	994.2	3572.6	975.9	3713.9	966.5	3762.2	991.2	<0.005
Na§ (mg/d)	1978.9	703.0	2087.0**	710.0	1872.2	701.4	1980.5**	737.6	<0.005

E%, percentage of energy.

Values are mean and SD, or median and interquartile range (IQR).

 Energy intakes exceeding Willett's limits have been excluded<sup>(18)</sup>.

 Significant difference by diagnosis of FH: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.005$ .

†The dietary evaluation was carried out using a validated FFQ (113-item).

 ‡Statistical significance set at  $P < 0.05$ .

§Na from food excluding salt.

**Table 3** Baseline nutrient intake of adults in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by previous atherosclerotic CVD (ASCVD) and diagnosis of familial hypercholesterolaemia (FH)

Nutrient†	Patients with FH (n 2736)					Non-affected relatives (n 978)				
	With ASCVD (n 365)		Without ASCVD (n 2371)		P‡	With ASCVD (n 47)		Without ASCVD (n 931)		P‡
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
Energy (kJ/d)	8040.8	1876.5	8289.8	1930.1	< 0.05	8584.3	1862.7	8815.3	2041.8	0.45
Energy (kcal/d)	1921.8	448.5	1981.3	461.3	< 0.05	2051.7	445.2	2106.9	488.0	0.45
Carbohydrates (E%)	43.9	6.9	42.9	6.8	< 0.05	43.7	8.1	41.7	6.5	< 0.05
Sugars (g/d)	103.8	36.6	103.1	32.8	0.70	104.3	38.0	106.4	33.0	0.67
Fibre (g/4184 kJ (1000 kcal))	17.7	4.5	16.0	4.1	< 0.005	17.1	4.3	14.9	3.9	< 0.005
Protein (E%)	18.1	3.0	18.3	2.9	0.23	18.4	3.2	17.7	2.8	0.15
Fat (E%)	34.4	6.6	36.2	6.3	< 0.005	34.7	6.8	38.2	6.0	< 0.005
Cholesterol (mg/d)	196.3	68.4	218.4	74.1	< 0.005	225.0	81.7	250.4	86.4	< 0.05
MUFA (E%)	20.3	4.3	20.7	4.0	0.08	19.4	4.0	21.1	3.7	< 0.005
PUFA (E%)	8.1	1.6	8.2	1.4	< 0.05	7.7	1.6	8.2	1.6	< 0.05
SFA (E%)	11.4	2.2	12.3	2.2	< 0.005	12.0	3.0	13.3	2.2	< 0.005
Trans-fatty acids (g/d)	0.6	0.6	0.8	0.6	< 0.005	0.8	0.8	1.1	0.8	< 0.05
Trans-fatty acids (E%)	0.30	0.2	0.30	0.2	< 0.005	0.34	0.3	0.44	0.3	< 0.05
MUFA:SFA (E%)	1.80	0.3	1.70	0.3	< 0.005	1.70	0.4	1.60	0.3	0.16
PUFA:SFA (E%)	0.70	0.2	0.70	0.1	< 0.005	0.67	0.2	0.63	0.1	0.07
(MUFA + PUFA):SFA (E%)	2.50	0.4	2.40	0.4	< 0.005	2.34	0.5	2.24	0.4	0.08
n-3 Fatty acids (g/d)	1.70	0.7	1.60	0.6	0.32	1.80	0.8	1.60	0.6	< 0.05

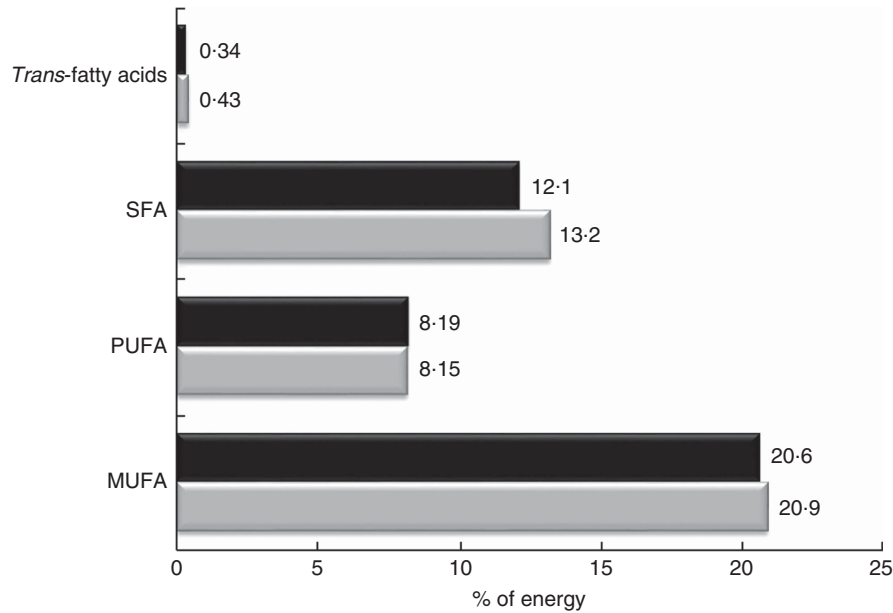
Values are mean and sd.

Energy intakes exceeding Willett's limits have been excluded<sup>(18)</sup>.

†The dietary evaluation was carried out using a validated FFQ (113-item).

‡Statistical significance set at  $P < 0.05$ .





**Fig. 1** Percentage of energy from fatty acids in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by diagnosis of familial hypercholesterolaemia (FH): ■, patients aged  $\geq 18$  years with a genetic diagnosis of FH ( $n$  2736); □, non-affected relatives ( $n$  978)

regarding the use of olive oil as the main culinary fat, as well as for a low consumption of animal fat. In addition, over half of the sample consumed more than 3 servings fish/week and consumed sugary soft drinks  $< 1$  time/d. However, fewer than 30% of the participants reported the minimum daily recommended intake of vegetables and fruits.

The mean MEDAS score (out of 13 points) of the entire cohort was 6.14 points (95% CI 6.1, 6.2), with higher means achieved by FH patients regardless of sex than controls ( $P < 0.005$ ). However, only 10.1% of the total sample reported a high adherence to the MD pattern (score  $\geq 9$  points) and 31.8% reported a moderate adherence (score  $\geq 7$  points), with women and FH patients scoring higher than their counterparts (Table 5).

Given the lack of consensus regarding alcoholic beverages being recommended for cardiovascular prevention, the total score was recalculated after eliminating item 8 (wine consumption of  $\geq 7$  glasses/week). The new average score (now out of 12 points) was still significantly higher for FH patients than controls for both sexes.

## Discussion

The present study shows that adults with FH have healthier dietary habits and a greater adherence to the MD compared with their non-FH relatives. They also smoke less, especially those individuals with history of CVD, and are more likely to be physically active. To the best of our knowledge, the present study is the first that analyses the nutritional characteristics, MD adherence and other lifestyles in a large population of adults with FH.

The relationships between diet, CVD and death are topics of major public health importance, and subjects of great controversy. In European and North American countries, the most enduring and consistent dietary advice is to restrict SFA, by replacing animal fats with vegetable oils<sup>(26)</sup>. It has been shown in the PREDIMED study that a MD supplemented with extra-virgin olive oil or nuts is associated with a reduction in the incidence of cardiovascular events and death in a high-risk primary prevention population in Spain, explained in part by the intake of MUFA and PUFA<sup>(7)</sup>. One of the inclusion criteria in the PREDIMED study was an LDL-cholesterol level  $> 160$  mg/dl and therefore it is possible that some few cases of FH were included in the study; however, there are no specific results available regarding this population.

A key index of diet quality is the energy profile that was more balanced in patients with FH than in their non-FH relatives. Energy intake and BMI were significantly lower in FH patients. In addition, the prevalence of overweight and obesity in this population was slightly lower than in the Spanish general population (39.3% of overweight and 21.6% of obesity)<sup>(27)</sup>.

Patients reported a lower energy intake from total and saturated fat due to a lower intake of whole milk, red meat, sausages and precooked foods. In the current study, fats accounted for 37% of energy. The PURE study reported that total fat intake in quintile 5 (33.3–38.3% of energy) was associated with a lower risk of total mortality and there was no association with CVD<sup>(9)</sup>. Initial PURE study findings challenge conventional diet–disease tenets that are largely based on observational associations in European and North American populations, adding to the uncertainty about what constitutes a healthy diet<sup>(9)</sup>.



**Table 4** Baseline food and food group intakes of adults in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by sex and diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH)

Food or food group† (g/d)	Men (n 1708; 46%)				Women (n 2006; 54%)				P‡ (men v. women)
	FH (+)		FH (-)		FH (+)		FH (-)		
	Median or mean	IQR or sd	Median or mean	IQR or sd	Median or mean	IQR or sd	Median or mean	IQR or sd	
Cereals	134	102–175	133	101–172	127	94–165	131	97–164	<0.005
Pastry	10	4–24	19**	7–40	9	3–22	14**	5–27	<0.005
Sugar and honey	5	1–10	5	1.4–10	5	0.16–10	5	0.4–10	<0.005
Milk and dairy products	330	233–474	340	232–471	382	264–530	380	264–539	<0.005
Skimmed dairy	125	0–253	0**	0–125	208	35–400	102**	0–253	<0.005
Dairy products, not skimmed	71	0–218	200**	35–325	28	0–200	142**	1–325	<0.005
Cheese	16	7–30	20**	8–40	21	8–38	22	8–42	<0.005
Meat and meat products	137	100–180	156**	114–202	125	94–163	139**	106–183	<0.005
Red meat	41	22–60	52**	29–74	37	18–55	38**	21–58	<0.005
White meat	56	38–77	56	40–78	57	41–78	59	41–82	0.06
Sausages and other meat products	28	15–50	37**	21–60	24	13–43	28**	15–50	<0.005
Eggs	17	8–25	17**	17–25	17	8–24	17**	17–25	0.17
Fish and shellfish	56	37–81	50**	35–76	61	38–92	57**	37–79	<0.005
White fish	18	18–37	18	18–37	37	18–55	37*	18–55	<0.005
Oily fish	18	18–37	18**	8–37	18	18–37	18**	8–37	0.21
Oils and fats	27	18–35	27	18–36	28	21–37	29	21–38	<0.005
Olive oil	23	16–31	22	15–32	25	17–33	25	18–35	<0.005
Butter and margarine	1.12	2.6	1.49**	3.1	1.47	3.0	1.67**	3.1	<0.005
Vegetables	231	149–339	213**	130–299	285	195–385	270*	177–368	<0.005
Legumes	14	14–28	14	14–28	14	14–28	14*	14–28	0.16
Potatoes	43	21–64	43	21–68	42	21–64	42	21–64	<0.05
Fruits	250	138–402	220	123–359	296	179–457	297	167–443	<0.005
Nuts	5	1.6–14	5	1–14	3	0.5–10	3	0.8–10	<0.005
Ready-to-eat-meals	8	2–22	12**	4–32	5	0.5–16	6*	1–17	<0.05
Coffee	50	16–100	50*	7–100	50	21–100	50	14–100	0.11
Sugary drinks	57	13–163	70**	13–200	28	2–86	35**	6–142	<0.005
Beer and wine	107	31–250	107	27–250	18	0–100	18	0–78	<0.005
Distilled beverages	1.6	0–7	2*	0–7	0	0–0.8	0	0–1.6	<0.005

Values are median and interquartile range (IQR), or mean and sd.

Energy intakes exceeding Willett's limits have been excluded<sup>(18)</sup>.

Significant difference by diagnosis of FH: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.005$ .

†The dietary evaluation was carried out using a validated FFQ (113-item).

‡Statistical significance set at  $P < 0.05$ .



**Table 5** Score of Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)<sup>(23)</sup> and degree of adherence to the Mediterranean diet of adults in the SAFEHEART study (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) by sex and diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH)

MEDAS score†	Men (n 1708; 46%)				Women (n 2006; 54%)				P‡ (men v. women)
	FH (+)		FH (-)		FH (+)		FH (-)		
	Mean or n	sd or %	Mean or n	sd or %	Mean or n	sd or %	Mean or n	sd or %	
MEDAS score	6.1	1.8	5.3**	1.8	6.4	1.7	5.9**	1.8	<0.005
MEDAS score excluding wine	5.8	1.7	5.1**	1.7	6.3	1.7	5.9**	1.7	<0.005
MEDAS score ≥7	399	31.8	94**	20.6	530	35.7	160**	30.5	<0.005
MEDAS score ≥9	128	10.2	27**	5.9	186	12.5	37**	7.0	<0.005

Values are mean and sd, or n and %.

Significant difference by diagnosis of FH: \*\*P<0.005.

†Score range: 0–13. MEDAS 14th objective was excluded (sofrito consumption ≥2/week)

‡Statistical significance set at P<0.05.

It is well known that the quality of fat consumed affects the plasma lipid profile<sup>(28)</sup> and other cardiovascular risk factors; thus, it is important to know the fatty acid distribution in this specific population with high cardiovascular risk. In the SAFEHEART cohort, the quality of fat reported reaches the recommended MUFA intake (≥20% of energy) and in parameters like (PUFA + MUFA):SFA ≥ 2 and PUFA:SFA ≥ 0.5<sup>(25)</sup>. This is in part due to the high intake of olive oil, the main source of fat in the Mediterranean diet, and of n-3 fatty acids. The n-3 intake in this population was 1.62 g/d, explained by a higher consumption of fish compared with the Spanish general population<sup>(29)</sup>.

Unfortunately, SFA intake was over 10% of energy in patients with FH and in their relatives, even in those cases with CVD. This excess consumption of SFA is similar to that observed in the Spanish general population<sup>(29,30)</sup>. On the other hand, cholesterol consumption in both FH and controls was below 300 mg/d, meeting the dietary recommendations<sup>(25)</sup>, in contrast to findings from the general population<sup>(30)</sup>.

Regarding carbohydrate intake, the PURE study showed that an intake over 60% of energy was associated with an adverse impact on total and non-CVD mortality. In the SAFEHEART cohort, carbohydrates represented 43% of total energy, a lower consumption compared with the 52.4% reported in the PURE study for Europe and North America<sup>(9)</sup>. Patients with FH reported a lower consumption of carbohydrates than non-FH relatives and similar to that found in the Spanish general population<sup>(29)</sup>. This is mainly explained by fewer consumption of pastries and sugary soft drinks while eating vegetables, fruits and legumes in amounts close to dietary guidelines.

Overall, FH patients had a healthier dietary pattern than their non-FH relatives in terms of consumption of vegetables, fish, skimmed milk products, red meats, sausages and/or processed meats, butter and margarine. Patients with FH are more aware of cardiovascular risk and, therefore, more receptive to dietary and lifestyle advice. This is likely to be especially true regarding fat and cholesterol intake, lower energy consumption and greater energy expenditure. Further, based on our data, women seemed more likely to heed recommendations regarding physical activity.

A great advantage of using a validated adherence index to a dietary pattern is that it allows to evaluate the quality of the overall diet more than does each individual nutrient and/or food item. Among the many MD adherence indices, MEDAS is the only one validated in a high cardiovascular risk population<sup>(20)</sup>. In our cohort, we found a greater adherence to the MD pattern in patients with FH compared with their non-FH relatives. The level of adherence was moderate (6–14 points) and similar to that described for the general population<sup>(31)</sup>, with the difference that the score used in the current analysis was based

in thirteen items *v.* the usual fourteen items used in other studies, making our score slightly better.

There are no other studies like the present one in other FH populations; therefore, we are very limited in terms of placing our work in the context of the existing literature. However, our results confirm previous data observed in a small group of children with FH reporting a healthier diet compared with non-FH children<sup>(32)</sup>. Regarding our control group (non-FH relatives), our results show that they also follow a healthier diet than the Spanish general population<sup>(29,30)</sup>. One may speculate that having a relative with a genetic disorder that severely increases cardiovascular risk has a positive impact on one's own dietary choices. Additionally, having a family history of CVD may increase awareness of cardiovascular risk in the family and diet-related risk factors for CVD. Although our population has a higher cardiovascular risk and most of them are under lipid-lowering therapy, the addition of a MD may improve or attenuate other classical CVD risk factors and biomarkers that increase cardiovascular risk<sup>(7-9,28,33)</sup>.

Our results should be interpreted within the context of the study's limitations. First, based on the cross-sectional nature of the study, we are unable to draw any conclusions regarding whether following a better diet would have a positive impact on the CVD burden of FH patients. Second, even validated questionnaires rely on self-reported data, which may be subject to recall error and social desirability bias. The present study also has several strengths. First, it is the largest population-based study of individuals with a molecular diagnosis of FH assessing nutritional intake with a comprehensive and validated dietary questionnaire. Second, individuals included in the SAFEHEART study are representative of FH patients residing in a Southern European Mediterranean country, a population that is severely understudied. Since the sample comes from the entire Spanish territory, the sample design reduces the selection bias. Third, individuals of the control group were part of the same families of patients with FH, so it can be argued that detecting significant differences would be harder given the proximity and raised awareness of CVD risk factors among these relatives. Thus, our comparison results could be considered conservative and we would expect larger differences if our FH population were to be compared with the general Spanish population.

## Conclusions

Adult patients with FH report better lifestyles, mainly a healthier diet in general and a greater adherence to the MD in particular, than their non-FH relatives. As one would hope, patients with FH and a history of CVD report a lower consumption of total fat and SFA, follow dietary recommendations best, and are the least likely to smoke.

Specifically, FH patients stand out for their high consumption of vegetables, olive oil, fish and skimmed milk products, and their low consumption of pastries, sugary sodas and red meats. This dietary pattern translates into a lower consumption of saturated fats and cholesterol. Yet, this patient group's consumption of saturated fats and sugars still exceeds general recommendations, which shows room for improvement and an opportunity for targeted intervention in future longitudinal studies in our cohort. Despite the high cardiovascular risk associated with FH and the availability of lipid-lowering therapy, a healthy diet and a better distribution of fat intake could be important allies in controlling CVD-related risk factors.

## Acknowledgements

*Acknowledgements:* The authors thank Teresa Pariente for her hard work in managing the familial cascade screening from the beginning of the SAFEHEART study; all the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation team for assistance in the recruitment and follow-up of participants; and the FH families for their valuable contribution and willingness to participate. *Financial support:* This work was supported by Fundación Hipercolesterolemia Familiar; the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; grant numbers G03/181 and FIS PI12/01289); and Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC; grant number 08-2008). None of the funding sources played any role in the design, analysis or writing of this article. *Conflict of interest:* None. *Authorship:* R.A.-O. and P.M. designed and conducted the research. R.A.-O., P.M., R.A. and N.M. participated in database design and data input. R.A.-O., P.M. and G.Q.-N. analysed the data. R.A.-O., P.M., R.A., N.M., F.F.-J., O.M.-G., J.L.D.-D., D.Z., F.A. and J.A.G.-S. participated in recruitment of patients. R.A.-O., P.M. and J.R.B. wrote the paper. R.A.-O. and P.M. had primary responsibility for final content. P.M. conceived, design and supervised the SAFEHEART study. All authors read and approved the final manuscript. *Ethics of human subject participation:* This study complies with the Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects and was approved by the local ethic committee (number 01/09) of the University Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid), acting as the sole committee for the study. Written informed consent was obtained from all participants before their inclusion in the study. All data and blood samples were obtained prior to informed consent. Samples were anonymized for further analysis. If the patient was not willing to take part in the study, this did not cause any prejudice as to future treatment or care.

## References

1. Goldstein JL, Hobbs HH & Brown MS (2001) Familial hypercholesterolemia. In *The Metabolic and Molecular*



- Basis of Inherited Disease*, vol. II, pp. 2863–2913 [CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly *et al.*, editors]. New York: McGraw-Hill.
- Alonso R, Mata N, Castillo S *et al.* (2008) Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* **200**, 315–321.
  - Pimstone SN, Sun XM, du Souich C *et al.* (1998) 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* **18**, 309–315.
  - Slimane MN, Lestavel S, Sun X *et al.* (2001) Fh-Souassi: a founder frameshift mutation in exon 10 of the LDL-receptor gene, associated with a mild phenotype in Tunisian families. *Atherosclerosis* **154**, 557–565.
  - Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC *et al.* (2002) Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Curr Opin Lipidol* **13**, 165–171.
  - Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N *et al.* (2017) Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Circulation* **135**, 2133–2144.
  - Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J *et al.* (2018) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* **378**, e34.
  - Mente A, de Koning L, Shannon HS *et al.* (2009) A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* **169**, 659–669.
  - Dehghan M, Mente A, Zhang X *et al.* (2017) Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* **390**, 2050–2062.
  - Tonstad S, Lerer TP, Sivertsen M *et al.* (1995) Determinants of lipid levels among children with heterozygous familial hypercholesterolemia in Norway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 1009–1014.
  - Torvik K, Narverud I, Ottestad I *et al.* (2016) Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **252**, 21–27.
  - Mata P, Alonso R, Ruiz A *et al.* (2015) Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Prim* **47**, 56–65.
  - Mata P, Alonso R & Pérez-Jiménez F (2014) Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol* **67**, 685–688
  - Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R *et al.* (2017) Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART follow-up registry. *Rev Esp Cardiol* **70**, 444–450.
  - Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS *et al.* (2014) Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* **171**, 309–325.
  - Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE *et al.* (2013) 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* **34**, 3478a–3490a.
  - Mata N, Alonso R, Badimón L *et al.* (2011) Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis* **10**, 94.
  - Willett W (2012) *Nutritional Epidemiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
  - Vázquez C, Alonso R, Garriga M *et al.* (2012) Validation of a food frequency questionnaire in Spanish patients with familial hypercholesterolaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **22**, 836–842.
  - Schröder H, Fitó M, Estruch R *et al.* (2011) A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* **141**, 1140–1145.
  - Estruch R, Martínez-González MA, Corella D *et al.* (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* **145**, 1–11.
  - Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L *et al.* (2013) *Tablas de Composición de Alimentos y Guía de Prácticas*. Madrid: Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA).
  - Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M *et al.* (2004) Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* **58**, 1550–1552.
  - Rütten A, Ziemainz H, Schena F *et al.* (2003) Using different physical activity measurements in eight European countries. Results of the European Physical Activity Surveillance System (EUPASS) time series survey. *Public Health Nutr* **6**, 371–376.
  - Serra-Majem L, Aranceta J & SENC Working Group on Nutritional Objectives for the Spanish Population, Spanish Society of Community Nutrition (2001) Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutr* **4**, 1409–1413.
  - Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY *et al.* (2017) Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* **136**, e1–e23.
  - Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G *et al.* (2016) Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25–64 years) 2014–2015: the ENPE study. *Rev Esp Cardiol* **69**, 579–587.
  - Mata P, Ordovas JM, Lopez-Miranda J *et al.* (1994) ApoA-IV phenotype affects diet-induced plasma LDL cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb* **14**, 884–891.
  - Ruiz E, Ávila JM, Valero T *et al.* (2015) Energy intake, profile, and dietary sources in the Spanish population: findings of the ANIBES study. *Nutrients* **7**, 4739–4762.
  - Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P *et al.* (2011) *Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA)*. Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid.
  - León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A *et al.* (2012) Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr* **142**, 1843–1850.
  - Molvén I, Retterstøl K, Andersen LF *et al.* (2013) Children and young adults with familial hypercholesterolaemia (FH) have healthier food choices particularly with respect to dietary fat sources compared with non-FH children. *J Nutr Sci* **2**, e32.
  - Foscolou A, Georgousopoulou E, Magriplis E *et al.* (2018) The mediating role of Mediterranean diet on the association between Lp(a) levels and cardiovascular disease risk: a 10-year follow-up of the ATTICA study. *Clin Biochem* **60**, 33–37.



# 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 Sofía, 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

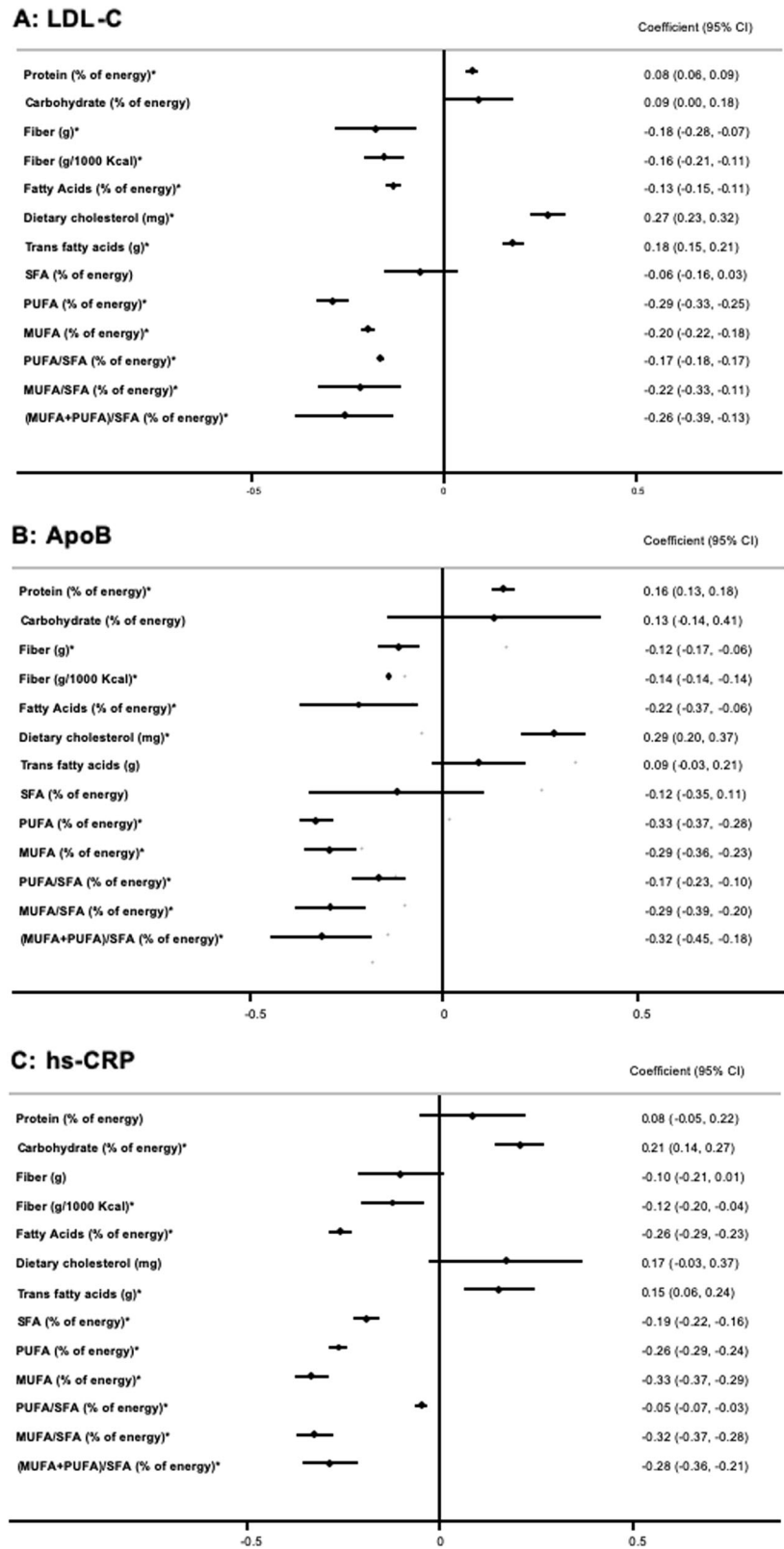
**Table 1** Description of energy and macronutrients consumption of Brazilian (BR) and Spanish (SP) FH individuals

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 log<sub>10</sub> 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 PLLT 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.



## Artículo original

# Incidencia de eventos cardiovasculares y cambios en el riesgo estimado y en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar: registro SAFEHEART



Leopoldo Pérez de Isla<sup>a,b,1,\*</sup>, Raquel Arroyo-Olivares<sup>b,1</sup>, Rodrigo Alonso<sup>b,c</sup>, Ovidio Muñiz-Grijalvo<sup>d</sup>, José Luis Díaz-Díaz<sup>e</sup>, Daniel Zambón<sup>f</sup>, Francisco Fuentes<sup>g</sup>, Nelva Mata<sup>h</sup>, Mar Piedecausa<sup>i</sup>, M. Dolores Mañas<sup>j</sup>, Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero<sup>k</sup>, José Pablo Miramontes-González<sup>l</sup>, Raimundo de Andrés<sup>m</sup>, Marta Mauri<sup>n</sup>, Rocío Aguado<sup>o</sup>, Ángel Brea<sup>p</sup>, José M. Cepeda<sup>q</sup>, José I. Vidal-Pardo<sup>r</sup>, Ceferino Martínez-Faedo<sup>s</sup>, Miguel Ángel Barba<sup>t</sup>, Rosa Argüeso<sup>f</sup>, Enrique Ruiz-Pérez<sup>u</sup>, Alfredo Michán<sup>v</sup>, Francisco Arrieta<sup>w</sup>, María Riestra Fernández<sup>x</sup>, Leire Pérez<sup>y</sup>, José M. Pinilla<sup>z</sup>, Gonzalo Díaz-Soto<sup>aa</sup>, Xavier Pintó<sup>ab</sup>, Teresa Padró<sup>ac</sup>, Lina Badimón<sup>ac</sup> y Pedro Mata<sup>b</sup>, en representación de los investigadores SAFEHEART<sup>2</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, IDISSC, Madrid, España

<sup>b</sup> Fundación Hipercolesterolemia Familiar, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes, Santiago de Chile, Chile

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Abente y Lago, A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, IMIBIC, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>h</sup> Departamento de Epidemiología, Consejería de Sanidad, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Elche, Elche, Alicante, España

<sup>j</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

<sup>k</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

<sup>l</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Salamanca, Salamanca, España

<sup>m</sup> Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>n</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>o</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de León, León, España

<sup>p</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

<sup>q</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

<sup>r</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

<sup>s</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>t</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Albacete, Albacete, España

<sup>u</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>v</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz, España

<sup>w</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>x</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

<sup>y</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Álava, Vitoria, España

<sup>z</sup> Centro de Salud San Miguel de Salinas, Alicante, España

<sup>aa</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>ab</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>ac</sup> Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2019

Aceptado el 21 de octubre de 2019

On-line el 25 de enero de 2020

## Palabras clave:

Hipercolesterolemia familiar  
Objetivos de colesterol unido a LDL  
Tratamiento hipolipemiente  
Enfermedad cardiovascular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El estudio SAFEHEART se diseñó para analizar la situación y mejorar el conocimiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) en España. Nuestro objetivo es determinar la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de sufrir un evento y su modificación, el empleo de tratamiento hipolipemiente y la consecución de objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con HFH.

**Métodos:** El SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, de escala nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HFH caracterizada molecularmente. Se analizó a los pacientes mayores de 18 años con seguimiento completo.

**Resultados:** El análisis en este estudio se hizo con 2.648 pacientes con HFH. La mediana de seguimiento fue de 6,6 (4,8–9,7) años. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año. El riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular a 10 años se redujo en el seguimiento, y pasó del 1,6 al 1,3% ( $p < 0,001$ ). En el último seguimiento, el 20,6 y el 22,2% de los

\* Autor para correspondencia: Fundación Hipercolesterolemia Familiar, General Álvarez de Castro 14, 28010 Madrid, España  
Correo electrónico: [leopisla@hotmail.com](mailto:leopisla@hotmail.com) (L. Pérez de Isla).

<sup>1</sup> Primer y segundo autores han contribuido de forma similar al trabajo.

<sup>2</sup> La lista completa de los investigadores puede consultarse en el Anexo 1.

pacientes en prevención primaria y secundaria consiguieron un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 y < 70 mg/dl respectivamente.

**Conclusiones:** En este estudio se muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular en la mayor población de pacientes con HF en España, así como su modificación, la consecución de objetivos en colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y su tratamiento. Aunque el riesgo cardiovascular de la HFH es elevado, un adecuado tratamiento reduce la probabilidad de sufrir un evento.

Estudio registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT02693548).

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry

### ABSTRACT

#### Keywords:

Familial hypercholesterolemia  
LDL-cholesterol targets  
Lipid lowering therapy  
Cardiovascular disease

**Introduction and objectives:** The SAFEHEART study was designed to analyze the situation of familial heterozygous hypercholesterolemia (FHH) and improve knowledge of this disease in Spain. Our objective was to determine the incidence rate of cardiovascular events, the estimated risk of developing an event and its modification, the use of lipid-lowering treatment, and the achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in patients with FHH.

**Methods:** SAFEHEART is a prospective, open, multicenter, nationwide cohort study, with long-term protocol-based follow-up in a population of individuals with molecularly-characterized FHH. We analyzed patients older than 18 years with complete follow-up.

**Results:** We included 2648 patients with FHH. The median follow-up was 6.6 (4.8–9.7) years. The overall incidence rate of cardiovascular events was 1.3 events/100 patient-years. After the follow-up, the 10-year estimated risk of developing a cardiovascular event was reduced from 1.6% to 1.3% ( $P < .001$ ). In the last follow-up, 20.6% and 22.2% of the patients in primary and secondary prevention achieved low-density lipoprotein cholesterol values < 100 mg/dL and < 70 mg/dL, respectively.

**Conclusions:** This study was performed in the largest population of patients with FHH in Spain. We identified the incidence rate of cardiovascular events, the estimated risk of developing a cardiovascular event and its modification, the achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets, and the therapeutic management in this population. Although the cardiovascular risk of FHH is high, appropriate treatment reduces the likelihood of an event.

Clinical trial registration: <http://www.clinicaltrials.gov>. Identifier: NCT02693548.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

CCAA: comunidades autónomas  
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  
ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica  
HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota  
iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/  
kexina tipo 9  
THL: tratamiento hipolipemiente

### INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) es un trastorno autosómico codominante con una prevalencia de aproximadamente 1/300 casos en la población general<sup>1</sup>. Es el trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) prematura. Aunque el tratamiento hipolipemiente (THL) ha mostrado reducción en la mortalidad coronaria y total en la HFH<sup>2</sup>, y el THL ha mejorado en los últimos años, la mayoría de los pacientes con HFH no alcanzan un nivel terapéutico óptimo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>3,4</sup> y, por lo tanto, siguen teniendo un elevado riesgo de aparición prematura de ECVA. Sin embargo, no todos los pacientes con HFH tienen el mismo riesgo de sufrir un evento

cardiovascular. Recientemente, hemos publicado una ecuación que permite definir el riesgo de un determinado individuo con HFH basada en 8 sencillas variables<sup>5</sup>. Entre ellas, hay que destacar el papel que desempeña la lipoproteína (a) —Lp(a)— en la predicción de ECVA incidente en pacientes con HFH<sup>6</sup>.

La última guía de hiperlipemias de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup> considera a los pacientes con HFH con alto o muy alto riesgo cardiovascular y, por lo tanto, el objetivo de cLDL debe ser < 100 mg/dl o < 70 mg/dl en pacientes sin y con antecedentes de enfermedad cardiovascular respectivamente, debiéndose en ambos casos cumplir un segundo objetivo que consiste en al menos una reducción del cLDL > 50%. Sin embargo, poco se sabe sobre el uso de THL y el logro de los objetivos de cLDL alcanzados en nuestro país. Los registros nacionales son una valiosa fuente para proporcionar esta información clave, necesaria para mejorar los modelos de atención para la salud, la educación de médicos y pacientes y ayudar a definir prioridades en guías terapéuticas y políticas de planificación de salud<sup>8</sup>. El estudio SAFEHEART (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study*), un registro nacional de pacientes con HFH, se diseñó para mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

El objetivo del presente trabajo es conocer la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular según la ecuación SAFEHEART-RE (*Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study-Risk Equation*) y su modificación, el empleo de THL y la consecución de objetivos terapéuticos en pacientes con HFH en el momento de la inclusión en el registro y en su último seguimiento.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y población

El SAFEHEART es un estudio prospectivo de cohorte, abierto, multicéntrico, a escala nacional, con seguimiento protocolizado a largo plazo en una población de HFH molecularmente definida y con participación de la atención primaria y la especializada<sup>9</sup>. La selección de familias con HFH comenzó en 2004. Este estudio se aprobó por el Comité Ético del Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

Los objetivos de tratamiento se definieron de acuerdo con la guía de hiperlipemias<sup>7</sup>. Estas pautas se utilizaron para informar, educar y capacitar a los médicos participantes e incluir a los pacientes y las familias en este registro. La asignación de pacientes a una determinada comunidad autónoma se hizo según cuál fuera su residencia habitual y no por su lugar de nacimiento.

### Seguimiento

El centro coordinador del estudio SAFEHEART gestionó el seguimiento de los pacientes. Se contactó con los pacientes cada año mediante una encuesta telefónica estandarizada para registrar cambios relevantes en los hábitos de vida, medicación y aparición de eventos cardiovasculares<sup>9</sup>. En todos los pacientes, el seguimiento más reciente se realizó en los 12 meses previos al análisis. Se definió seguimiento completo como aquel realizado a un paciente contactado por última vez en los 12 meses previos al análisis y que ha aportado todos los datos requeridos por el formulario estandarizado de seguimiento anual. Las definiciones de ECVA previa e incidente se han publicado previamente<sup>5</sup>. Siempre que al hacer el seguimiento anual se detecta algún evento o los pacientes o familiares de los pacientes contactan para informar que ha existido un evento, se analizan los informes médico-legales necesarios por parte del Comité de eventos del registro y los eventos son catalogados de una forma estandarizada.

### VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Además de las variables demográficas y clínicas mencionadas, se incluyeron la edad, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, el examen físico y el THL<sup>9</sup>. Las concentraciones del perfil lipídico y de Lp(a) se determinaron en muestras de sangre venosa en un laboratorio centralizado<sup>9</sup>. La concentración sérica de cLDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. El ADN se aisló de la sangre completa utilizando métodos estándar y el diagnóstico genético de HFH se realizó como se ha descrito previamente<sup>10</sup>. El riesgo cardiovascular se definió mediante la ecuación de cálculo de riesgo SAFEHEART-RE<sup>5</sup>. La clasificación de la intensidad del THL se ha publicado previamente<sup>5</sup>, pero en el presente trabajo, el empleo de inhibidores de la proproteína convertasa subilisin/kexina tipo 9 (iPCSK9) se incluye dentro del THL máximo.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando la versión 18.0 del programa SPSS. Los datos cuantitativos se expresan como mediana [intervalo intercuartílico], excepto en el análisis desglosado por comunidades autónomas (CCAA), en el que solo se muestra la mediana. Los riesgos estimados y sus modificaciones se muestran como media tras comprobar su ajuste a una distribución normal. Los datos cualitativos se muestran como número absoluto y porcentaje, excepto en el análisis desglosado por CCAA, en el que solo se muestra el porcentaje. La tasa de incidencia de eventos cardiovasculares se

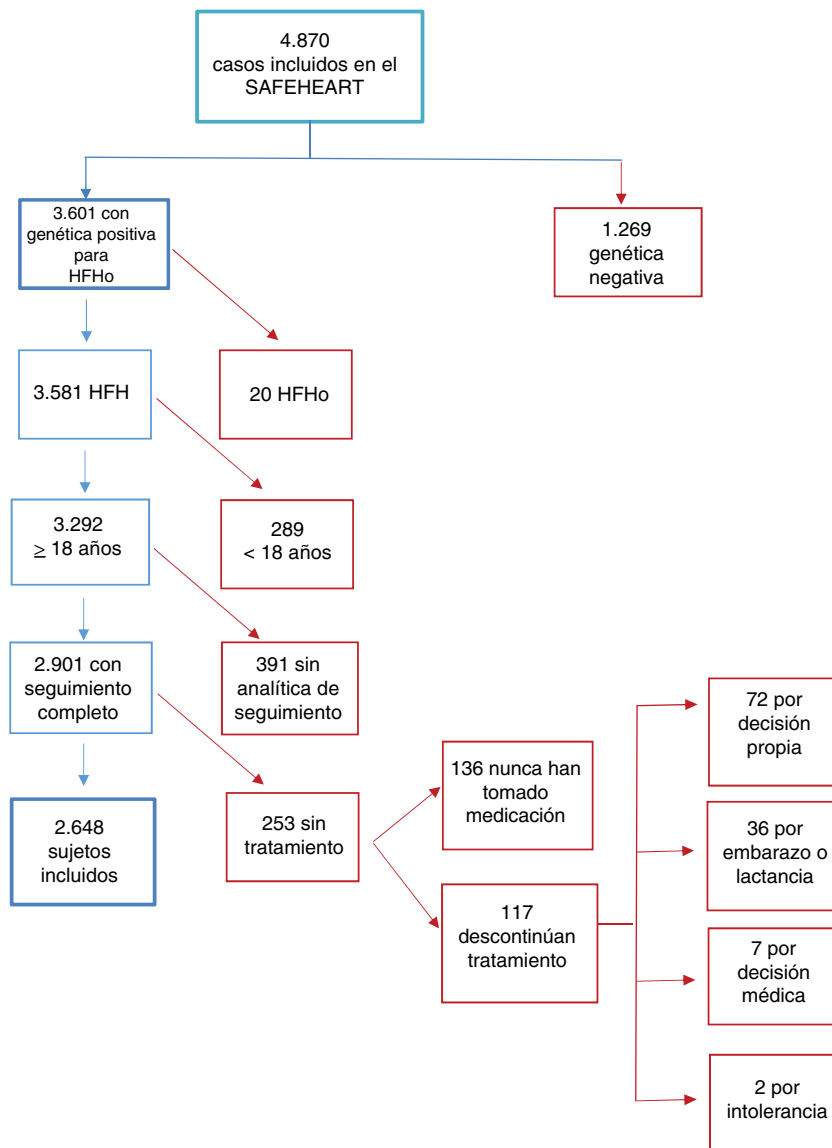
calculó como el cociente en el que el numerador es el número de eventos observados y el denominador es el tiempo en riesgo para el evento. El tiempo en riesgo es la suma del tiempo de seguimiento de los pacientes que no tienen evento más la suma del tiempo hasta que aparece el evento en los pacientes en que se produce el evento. La tasa de incidencia se expresó como número de eventos cada 100 pacientes-año. Solo se consideró el primer evento, fuera mortal o no mortal. Se empleó el test de McNemar para comparación de pares de proporciones, el test de Wilcoxon para comparación de pares de variables cuantitativas, la prueba binomial para comparar la proporción observada en cada comunidad autónoma con el valor de la población total y la prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para una muestra para comparar la mediana de las variables de cada comunidad con la de la población total. Se consideró significativa una diferencia con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se reclutó a 4.870 sujetos, 3.601 con diagnóstico genético de HFH y 1.269 familiares no afectados. El análisis en este estudio se hizo con 2.648 pacientes con HFH, después de excluir a los sujetos sin un seguimiento completo y a los que no recibían THL en el último seguimiento (figura 1). La mediana de seguimiento fue de 6,6 [4,8-9,7] años. Las características principales de la cohorte a la inclusión y en el último seguimiento se describen en la tabla 1 y la tabla 2. La tabla 1 del material adicional muestra la distribución de pacientes según su comunidad autónoma de residencia. Como se puede observar, hay pacientes de todas las CCAA excepto de Cantabria, Región de Murcia y Comunidad Foral de Navarra y de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

Durante el seguimiento se registraron un total de 251 primeros ECVA mortales o no mortales: 202 primeros eventos no mortales y 62 eventos mortales. Los eventos no mortales fueron: síndrome coronario agudo no mortal en 83 pacientes (3,1%), revascularización coronaria en 64 (2,4%), ictus no mortal en 23 (0,9%), revascularización periférica en 15 (0,6%) y sustitución valvular aórtica en 17 (0,6%). Los eventos mortales fueron: síndrome coronario agudo mortal en 16 pacientes (0,6%), ictus mortal en 8 (0,3%) y otro tipo de muerte cardiovascular, incluida la muerte súbita, en 38 (1,4%). De los 62 pacientes que sufrieron un evento mortal, 13 (21%) ya habían sufrido un evento no mortal durante el seguimiento. Se contactó con todos los pacientes que sufrieron eventos y/o sus familiares. De los 251 pacientes que sufrieron un evento mortal o no mortal durante el seguimiento, 114 (45,4%) habían sufrido un evento cardiovascular antes de su inclusión en el registro. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año y se encuentra desglosada por CCAA de residencia en la figura 2. En cuanto al tratamiento, el 58,8% de los pacientes seguían a la inclusión un THL máximo, frente al 80,8% en el último seguimiento ( $p < 0,001$ ). En la inclusión había un pequeño porcentaje de pacientes tratados con iPCSK9 (el 0,4 frente al 11,6% en el último seguimiento;  $p < 0,001$ ). Entre los 253 pacientes que fueron excluidos por no estar tratados a fecha del último seguimiento, se registraron 5 primeros eventos no mortales y 6 eventos mortales; 2 de los pacientes que sufrieron un evento mortal ya habían sufrido un evento no mortal. Entre los 391 pacientes excluidos por no disponer de determinación de cLDL en el último seguimiento, se registraron 10 primeros eventos no mortales y 12 eventos mortales; 1 de los pacientes que sufrieron un evento mortal ya había sufrido un evento no mortal.

Respecto a la consecución de objetivos de cLDL en la inclusión, un 4,0% de los pacientes en prevención primaria conseguían un cLDL  $< 100$  mg/dl y un 2,1% en prevención secundaria conseguía un cLDL  $< 70$  mg/dl. En el último seguimiento, un 20,6 y un 22,2% de los pacientes en prevención primaria y secundaria respectivamente conseguían los objetivos en cLDL ( $p < 0,001$ ). El tabaquismo



**Figura 1.** Diagrama de flujo que muestra el reclutamiento de casos en el registro SAFEHEART. HFH: hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigota.

activo en la inclusión fue del 24,8 frente al 14,7% en el último seguimiento ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en el índice de masa corporal entre la inclusión y el último seguimiento.

En cuanto al riesgo cardiovascular estimado mediante la SAFEHEART-RE a la inclusión y en el último seguimiento, los resultados se muestran en la figura 3. La figura muestra el cambio medio de riesgo y sus intervalos de confianza en pacientes distribuidos en función de su lugar de residencia. La tabla 2 del material adicional y la tabla 3 del material adicional muestran los resultados de las variables previamente analizadas, desglosadas por comunidad autónoma de residencia. El 37,5% de los pacientes con HFH fueron tratados en atención primaria.

## DISCUSIÓN

El presente estudio describe por primera vez la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo cardiovascular, el uso de THL y la consecución de objetivos terapéuticos de la HFH en España y distribuidos por CCAA de residencia. La tasa de incidencia general de eventos cardiovasculares fue de 1,3 eventos/100 pacientes-año.

El estudio muestra como el cLDL en pacientes con HFH se modifica favorablemente en los 6 años de seguimiento al intensificar el THL. La proporción de pacientes con THL máximo aumentó del 58,8 al 80,8%. Aunque en el momento del último seguimiento el 80,8% de los casos de HFH se encontraban en THL máximo y el 11,6% estaba en tratamiento con iPCSK9, solo el 20,6% de los pacientes en prevención primaria y el 22,2% en prevención secundaria alcanzaron un cLDL  $< 100$  mg/dl y  $< 70$  mg/dl respectivamente. En este punto, es importante destacar varios hechos: a) respecto a datos previos de este mismo registro, se ha doblado el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos<sup>3</sup>; b) un mayor porcentaje de pacientes en prevención secundaria que en prevención primaria alcanzan objetivos en cLDL, hecho que probablemente se deba a la reciente incorporación de los iPCSK9 para los pacientes en mayor riesgo, y c) aún existe un porcentaje elevado de pacientes que no alcanzan objetivos terapéuticos; una posible explicación es que los pacientes con HF parten de cifras basales de cLDL muy elevadas, por lo que se debe enfatizar en la recomendación de utilizar estatinas potentes y terapia combinada con ezetimiba e iPCSK9 en pacientes con HFH<sup>11</sup>. El presente trabajo muestra que aún existe una importante brecha entre objetivos y

**Tabla 1**  
Características de la población. Variables binarias

Variable	Inclusión		Último seguimiento		Diferencia (%)	p
	n	%	n	%		
ECV previa a la inclusión	374	14,1	—	—	—	—
Incidencia de primer evento (ECV) no mortal durante seguimiento	—	—	202	7,6	—	—
Incidencia de evento (ECV) mortal durante seguimiento	—	—	62*	2,3	—	—
Incidencia de primer evento (ECV) mortal o no mortal durante el seguimiento	—	—	251	9,5	—	—
DM	132	5,0	213	8,0	3	<0,001
HTA	419	15,8	610	23	7,2	<0,001
TAB activo	657	24,8	389	14,7	-10,1	<0,001
MAX EST	1.143	43,2	1.706	64,4	21,2	<0,001
MAX COMB	690	26,1	1.342	50,7	24,6	<0,001
iPCSK9	10	0,4	307	11,6	11,2	<0,001
THL MAX	1.558	58,8	2.140	80,8	22,0	<0,001
cLDL < 100 mg/dl prevención primaria	92	4,0	444	20,6	16,6	<0,001
cLDL < 70 mg/dl prevención secundaria	8	2,1	109	22,2	20,1	<0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; iPCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; MAX COMB: tratamiento máximo combinado; MAX EST: tratamiento máximo con estatinas; TAB: tabaquismo; THL MAX: tratamiento hipolipemiente máximo.

Tratamiento máximo combinado con estatinas junto con ezetimiba 10 mg/día.

Tratamiento máximo con estatinas (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día).

Tratamiento hipolipemiente máximo con potencia suficiente para reducir al menos un 50% las cifras de cLDL previas al tratamiento. Simvastatina 20, 40 u 80 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, pravastatina 40 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, fluvastatina 80 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, atorvastatina 40 u 80 mg/día con o sin combinación con ezetimiba 10 mg/día, atorvastatina 10 o 20 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, rosuvastatina 20 o 40 mg/día con o sin combinación con ezetimiba 10 mg/día, rosuvastatina 10 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día, pitavastatina 4 mg/día en combinación con ezetimiba 10 mg/día y empleo de iPCSK9.

De los 62 pacientes con evento mortal, 13 (21,0%) ya habían sufrido un evento no mortal durante el seguimiento.

\* De los 62 pacientes con un evento mortal o no mortal durante el seguimiento, 13 (21%) ya habían sufrido un evento cardiovascular antes de ser incluidos en el registro.

**Tabla 2**  
Características de la población. Variables continuas

Variable	Inclusión	Último seguimiento	Diferencia	p
Edad (años)	46 [36-58]	54 [43-65]	8	<0,001
IMC	26,1 [23,1-29,4]	26,1 [23,4-29,0]	0	0,9
CT (mg/dl)	234,0 [203,0-275,0]	196,0 [170,0-225,0]	-38,0	<0,001
cLDL (mg/dl)	163,0 [136,0-202,9]	123,0 [100,0-147,0]	-40,0	<0,001
Lp(a) (mg/dl)	24,4 [9,3-58,5]	—	—	—
Años en tratamiento con estatinas	—	18,7 [12,8-26,5]	—	—
Años en tratamiento con ezetimiba <sup>a</sup>	—	10,9 [8,0-12,9]	—	—
SAFEHEART-RE 10 <sup>b</sup> (%)	1,6 [0,7-3,7]	1,3 [0,6-2,9]	-0,3	<0,001

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>a</sup> Analizados solo los pacientes en tratamiento con ezetimiba.

<sup>b</sup> Riesgo cardiovascular a 10 años estimado mediante SAFEHEART-RE<sup>5</sup>.

tratamiento empleado y, por lo tanto, una sustancial capacidad de mejora. Sin embargo, nuestros resultados también muestran la enorme dificultad que tienen estos pacientes para alcanzar los objetivos de cLDL a pesar de utilizar el mejor THL disponible. Un punto que destacar es la limitación de la potencia estadística para la comparación entre diferentes CCAA debido a las características del registro. Existe un trabajo reciente que muestra la incidencia de eventos cardiovasculares en la Comunidad Autónoma de Cataluña, con resultados superponibles a pesar de las diferencias metodológicas<sup>12</sup>.

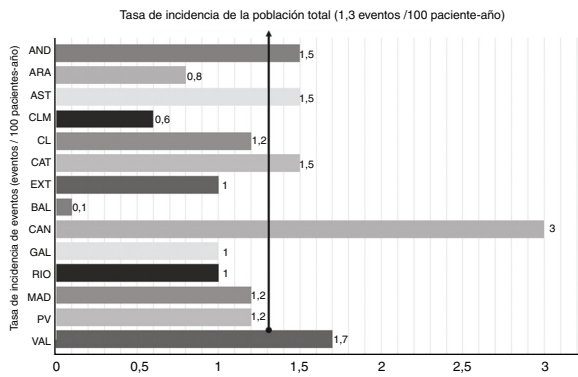
La mejoría del riesgo estimado de sufrir un evento cardiovascular en el seguimiento probablemente se deba a la importante reducción del cLDL. Aunque aumentan la prevalencia de enfermedad cardiovascular clínica y la prevalencia de hipertensión arterial, también hay que destacar una marcada reducción del consumo de tabaco en esta población. El valor medio del índice de masa corporal es 26,1, cifra inferior a lo observado en la población adulta española: 26,7 (27,2 en varones y 26,1 en mujeres). Además, el

índice de masa corporal medio no ha variado desde el momento de la inclusión, al contrario de lo observado en la población española, donde aumenta significativamente con la edad<sup>13</sup>. Estos resultados se deben en parte a que los pacientes con HFH tienen una mayor concienciación en cuanto a la prevención cardiovascular y por ello tienen mejores hábitos de vida que la población general<sup>14</sup>.

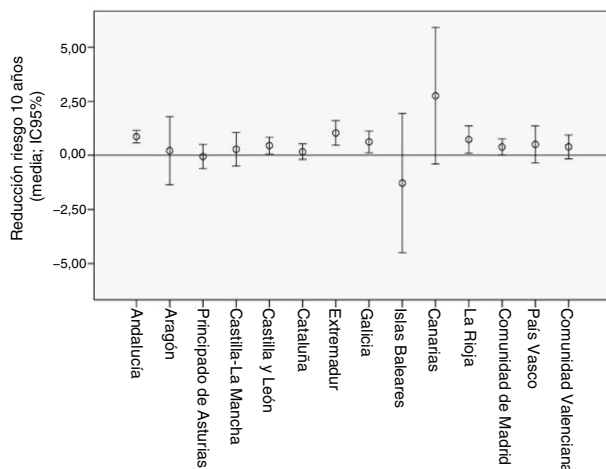
Hasta la aparición de nuevas formas de valorar el riesgo cardiovascular en pacientes con HF, las cifras de cLDL antes de THL se usaban para identificar los fenotipos graves<sup>15,16</sup>. La ecuación SAFEHEART-RE, basada en datos prospectivos, proporciona un enfoque más preciso para definir el riesgo y el manejo terapéutico más adecuado en pacientes con HFH<sup>5</sup>.

Por último, es interesante que el 37,5% de los pacientes con HFH se tratan en atención primaria. Sin embargo, la variabilidad de este porcentaje en función de la comunidad autónoma de residencia es muy alta, como en Castilla y León, donde existe un plan regional de detección de la HF con la participación del médico de atención primaria<sup>17</sup>.





**Figura 2.** Tasa de incidencia de eventos cardiovasculares en función de la comunidad autónoma de residencia. AND: Andalucía; ARA: Aragón; AST: Principado de Asturias; BAL: Islas Baleares; CAN: Canarias; CAT: Cataluña; CLM: Castilla-La Mancha; CL: Castilla y León; EXT: Extremadura; GAL: Galicia; RIO: La Rioja; MAD: Comunidad de Madrid; PV: País Vasco; VAL: Comunidad Valenciana.



**Figura 3.** Cambio medio del riesgo estimado y sus intervalos de confianza en las diferentes comunidades autónomas. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Somos conscientes de las fortalezas y limitaciones del presente estudio. Este trabajo es el estudio longitudinal más grande con una población con HFH definida molecularmente que refleja la práctica clínica real del tratamiento de los pacientes en los diferentes niveles asistenciales. Aunque es un registro nacional, la muestra no proviene de todas las CCAA. Estos resultados enfatizan la necesidad de un registro prospectivo para evaluar las tendencias en el cuidado de la salud cardiovascular en la HFH.

### Implicaciones prácticas

La falta de programas de detección crea una barrera para la prevención eficaz de la ECVA prematura y afecta a la calidad de vida y a la carga económica y social de las familias con HFH. La detección temprana y el tratamiento de los pacientes con HFH son un desafío para los sistemas de salud y representa una necesidad médica no cubierta. Para evitar las desigualdades regionales en el cuidado de las familias con HFH es necesaria la implementación de una estrategia nacional de detección de esta enfermedad que es muy

eficiente y contribuirá a mejorar su atención y a evitar la morbimortalidad cardiovascular<sup>18</sup>.

### CONCLUSIONES

Este estudio muestra la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en una amplia población de pacientes con HFH en España, su modificación, la consecución de objetivos y el manejo terapéutico de estos pacientes. Aunque el riesgo de la HFH es elevado, un adecuado tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. Por lo tanto, se deben centrar los esfuerzos en lograr un adecuado control del cLDL y en mejorar los factores de riesgo de estos pacientes.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar por su inestimable ayuda en el reclutamiento y seguimiento de pacientes en el registro y a todas las familias que han participado con su inestimable colaboración.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Hipercolesterolemia Familiar; ayuda G03/181 y FIS PI12/01289 del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y ayuda 08-2008 del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC).

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La hipercolesterolemia familiar heterocigota es un trastorno prevalente y se asocia frecuentemente a enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.
- Diferentes estudios han mostrado una reducción en la mortalidad en la hipercolesterolemia familiar debida al tratamiento hipolipemiente.
- Los registros nacionales son una valiosa fuente para proporcionar información clave. El estudio SAFEHEART se diseñó para mejorar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio es el primero que muestra el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en una amplia población de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en España, su modificación, la consecución de objetivos y el manejo terapéutico de estos pacientes.
- Aunque el riesgo de estos pacientes es elevado, un adecuado tratamiento reduce considerablemente la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular.
- Es importante centrar los esfuerzos en lograr un control adecuado de las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de estos pacientes.

## ANEXO 1. INVESTIGADORES DEL ESTUDIO SAFEHEART QUE HAN PARTICIPADO EN LA INCLUSIÓN DE PACIENTES Y EN LA OBTENCIÓN DE DATOS

Rocío Aguado, Begoña Perez-Corral (Hospital Universitario de León); Fátima Almagro (Hospital Donostia, San Sebastián); Rodrigo Alonso, Raquel Arroyo, Nelva Mata, Pedro Mata, Leopoldo Pérez de Isla, Adriana Saltijeral (Fundación Hipercolesterolemia Familiar); Francisco Arrieta (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Lina Badimón, Teresa Padró (Instituto Ciencias Cardiovasculares, IIB-Sant Pau, Barcelona); Miguel Ángel Barba (Hospital Universitario, Albacete); Ángel Brea, Daniel Mosquera, Marta Casañas (Hospital San Pedro, Logroño); Julio Carbayo (Clínica Virgen del Rosario, Albacete); Jose María Cepeda (Hospital de Vega Baja, Orihuela); Raimundo de Andrés (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); José L. Díaz (Hospital Abente y Lago, A Coruña); Gonzalo Díaz-Soto (Hospital Clínico, Valladolid); Marta Diéguez, María Riestra (Hospital de Cabueñes, Gijón); Francisco Fuentes, José López-Miranda (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Jesús Galiana, M. Dolores Mañas (Hospital de Ciudad Real); Jesús García-Cruces (Hospital Río Hortega, Valladolid); Juan Antonio Garrido (Hospital de Ferrol; Luis Irigoyen (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza); Pedro L. Martínez (Hospital La Paz, Madrid); Ceferino Martínez-Faedo, Lorena Suárez (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Marta Mauri, Rosa M. Borralló (Hospital de Terrassa, Barcelona); Juan Diego Mediavilla, Fernando Jaén, Pablo González (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); Alfredo Michán, Patricia Rubio (Hospital Jerez de la Frontera); Pablo Miramontes (Hospital Clínico Universitario, Salamanca); Juan L. Morera (Hospital Vital Álvarez Buylla, Mieres); Ovidio Muñoz, Aurora González (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); Francisca Pereyra (Hospital Universitario Nta. Sra. Candelaria, Tenerife); Leire Pérez (Hospital Universitario de Álava); Mar Piedecausa, José Pastor (Hospital Universitario de Elche); José Miguel Pinilla (Centro de Salud San Miguel de Salinas, Alicante); Xavier Pintó (Hospital de Bellvitge, Barcelona); Manuel J. Romero (Hospital Infanta Elena, Huelva); Enrique Ruiz, M. Pilar Álvarez (Hospital Universitario, Burgos); Pedro Sáenz (Hospital de Mérida); Juan F. Sánchez (Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres); Consuelo Sanz (Centro de Salud de Lerma-Zael); Jose I. Vidal, Rosa Argüeso (Hospital Universitario, Lugo), y Daniel Zambón (Hospital Clínic, Barcelona).

Lista completa disponible en: <https://www.colesterolfamiliar.org/estudio-safeheart/centros-participantes-en-el-estudio/>.

## ANEXO 2. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.013>

## BIBLIOGRAFÍA

- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–2192.
- Humphries SE, Cooper JA, Seed M, et al. Coronary heart disease mortality in treated familial hypercholesterolaemia: Update of the UK Simon Broome FH register. *Atherosclerosis*. 2018;274:41–46.
- Perez De Isla L, Alonso R, Watts GF, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1278–1285.
- Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART Follow-up Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:444–450.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133–2144.
- Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of MEASURING Lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1029–1039.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:152–160.
- Mata N, Alonso R, Badimón L, et al. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis*. 2011;10:94.
- Bourbon M, Alves AC, Alonso R, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype relation in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry. *Atherosclerosis*. 2017;262:8–13.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia 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;34:3478–3490.
- Masana L, Zamora A, Plana N, et al. Incidence of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolemia phenotype: analysis of 5 years follow-up of real-world data from more than 1.5 million patients. *J Clin Med*. 2019;8. pii: E1080.
- Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of general obesity and abdominal obesity in the Spanish adult population (aged 25–64 years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:579–587.
- Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, et al. Adults with familial hypercholesterolemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr*. 2019;22:1433–1443.
- Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 2014;233:219–223.
- Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:850–861.
- Mata P, Alonso R, Pérez-Jiménez F. Screening for familial hypercholesterolemia: a model for preventive medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:685–688.
- Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:260–271.