



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO MEDICINA CLÍNICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**VICTOR REZENDE VERAS**

**VARIABILIDADE CLÍNICA E GENÉTICA NA LIPODISTROFIA PARCIAL  
FAMILIAR**

**FORTALEZA**

**2023**

VICTOR REZENDE VERAS

VARIABILIDADE CLÍNICA E GENÉTICA NA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- V584v Veras, Victor.  
Variabilidade clínica e genética na Lipodistrofia Parcial Familiar / Victor Veras. – 2023.  
96 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior.
1. Lipodistrofia parcial familiar. 2. Lipodistrofia. 3. Diabetes Mellitus. 4. Resistência à insulina. 5. Hipertrigliceridemia. I. Título.

CDD 610

---

VICTOR REZENDE VERAS

VARIABILIDADE CLÍNICA E GENÉTICA NA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

Aprovada em: 31/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Alexandre Hohl  
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

---

Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira  
Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE) e  
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

A Deus.

À minha família e a todos que sempre estão ao meu lado.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho orgulho em citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço pela confiança, amizade, conselhos e paciência.

À Profa. Virginia Oliveira Fernandes quero de uma forma especial agradecer pela acolhida, pela amizade, pelo estímulo contínuo ao aprendizado e por ser um exemplo de médica querida por todos os pacientes.

À Camila Amaral, Ivana Melo, Amanda Flor, Grayce Ellen, Larissa Luna, Karine Moura e Lorena Taúsz, minhas amigas na Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará, por terem sido parceiras e companheiras no ambulatório de Lipodistrofias do Hospital Universitário Walter Cantídio.

Aos demais meus companheiros de pesquisa que me ajudaram na assistência ao ambulatório, na coleta de dados, de exames laboratoriais e nas análises estatísticas.

Aos pacientes com Lipodistrofia Parcial Familiar do Hospital Universitário Walter Cantídio agradeço a paciência ao fazer os testes, coletar os exames laboratoriais, sua doação de tempo e troca de experiências.

A meus pais, irmãos e demais familiares que sempre me estimularam a ter os estudos como alicerce para o crescimento profissional.

Agradeço ainda, especialmente, às minhas amadas tias Izinha (em memória), Teté (em memória), Titia, Inã, Raissa e Rejane que me acolheram como filho desde o nascimento e me mostraram que o amor transcende qualquer barreira. Serei eternamente grato por toda dedicação e cuidado doados a mim.

Ao meu amor, Israel, familiares e amigos que compreenderam minha dedicação ao projeto de pesquisa e às ausências em determinados momentos: muito obrigado por todo suporte.

“Faz o que deves e está no que fazes.”

São Josemaria Escrivá

## RESUMO

As lipodistrofias são condições raras caracterizadas pela perda parcial ou total de tecido adiposo subcutâneo. A falta de tecido adiposo metabolicamente ativo pode levar ao acúmulo ectópico de gordura e resistência insulínica. A lipodistrofia parcial familiar (LPF) é uma doença com ampla variação clínica e genética, possuindo 7 subtipos descritos, tendo prevalência estimada em 1,67 casos/milhão. Este é um estudo transversal que analisou 42 pacientes com LPF no Ceará, que teve o objetivo de comparar as características clínicas de pacientes com diferentes subtipos de LPF acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio. O principal critério de inclusão foi o diagnóstico prévio firmado de LPF, clínico ou genotípico. Procedemos à diferenciação dos indivíduos em três grupos de acordo com o estudo genético e/ou as características clínico-antropométricas. Foram considerados do grupo LPF+ aqueles com a mutação genética positiva para genes sabidamente relacionados à LPF. Aqueles que tinham testagem genética negativa, mas preenchiam o critério do índice de Köb, foram classificados como subtipo 1 (LPF1). Foram classificados como LPFX aqueles pacientes que apresentaram critérios clínicos e antropométricos para LPF, mas que possuíam genotipagem negativa e antropometria negativa para o índice de Köb. Para comparação entre dados antropométricos, selecionou-se grupo controle saudável, pareados para idade, sexo e índice de massa corpórea (IMC), na proporção de 2:1. Os dados foram coletados através da revisão de prontuários após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Foram analisados os dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos, laboratoriais e de densitometria destes pacientes. O teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram utilizados para associação entre variáveis categóricas. Adotou-se nível de significância de 5%. Diferentemente do descrito na literatura, a mutação *LMNA* no códon 582 foi a mais comum. Dentre os principais parâmetros diagnósticos de LPF, observou-se correlação estatística entre todos os grupos para índice de Köb, dobra cutânea da coxa (DC) e *fat mass ratio*. Foi encontrado ponto de corte para DC de 20mm em mulheres com LPF, que é inferior ao classicamente descrito na literatura para o diagnóstico de LPF. Este pode ser um valor mais adequado para mulheres do nordeste brasileiro. Foi observada boa correspondência entre percentual de gordura das pernas (PGP) pela densitometria e DC como instrumentos para apoio ao diagnóstico na LPF.  $PGP < 29,6\%$  parece ser uma ferramenta útil para auxílio no diagnóstico destas mulheres. Foi observada alta prevalência de diabetes (83%), hipertrigliceridemia (85%), esteatose hepática (62,5%), doença arterial coronariana (17%) e outras complicações, inclusive em indivíduos eutróficos para IMC. Este estudo traz uma nova proposta para classificar clinicamente as LPF com genótipo negativo, diferenciando-as em dois subtipos: LPF1 e LPFX. A separação destes grupos auxilia na compreensão de que o conhecimento sobre as bases genéticas desta doença está em constante evolução. É esperado que dentro da população de LPFX hajam novos subgrupos a serem definidos. Apesar de rara, a LPF é modelo importante para estudar-se a relação entre tecido adiposo, biologia tecidual e suscetibilidade a doenças metabólicas.

**Palavras-chave:** Lipodistrofia parcial familiar; Lipodistrofia; Diabetes Mellitus; Resistência à insulina; Hipertrigliceridemia.



## ABSTRACT

Lipodystrophies are rare conditions characterized by partial or total loss of subcutaneous adipose tissue. The lack of metabolically active adipose tissue can lead to ectopic fat accumulation and insulin resistance. Familial partial lipodystrophy (FPLD) is a disease with wide clinical and genetic variation, with 7 described subtypes and estimated prevalence of 1.67 cases/million. This cross-sectional study analyzed 42 FPLD patients in Ceará, aiming to compare the clinical characteristics of FPLD patients followed at the Endocrinology and Diabetes Service of the Walter Cantídio University Hospital. The main inclusion criterion was a previous clinical or genotypic diagnosis of FPLD. The individuals were differentiated into three groups according to genetic study and/or clinical-anthropometric characteristics. Those with positive genetic mutation for genes known to be related to FPLD were considered FPLD+ group. Those who had negative genetic testing but met the Köb index criteria were classified as subtype 1 (FPLD1). Patients who had clinical and anthropometric criteria for FPLD but negative genotyping and negative Köb index were classified as FPLDX. For comparison of anthropometric data, a healthy control group matched for age, sex, and body mass index in a 2:1 ratio was selected. Data were collected through medical record review after signing informed consent. Sociodemographic, anthropometric, clinical, laboratory, and densitometry data of these patients were analyzed. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used for association between categorical variables. A significance level of 5% was adopted. Unlike what is described in the literature, the *LMNA* mutation in codon 582 was the most common. Among the main diagnostic parameters of FPLD, a statistical correlation was observed between all groups for Köb index, thigh skinfold thickness (TS), and fat mass ratio. A cutoff point of 20mm for TS in FPL women was found, which is lower than the value classically described in the literature for the diagnosis of FPLD. This may be a more suitable value for women in northeastern Brazil. Good correspondence was observed between leg fat percentage (LFP) by densitometry and TS as diagnostic support tools in FPLD.  $LFP < 29.6\%$  appears to be a useful tool to aid in the diagnosis of these women. A high prevalence of diabetes (83%), hypertriglyceridemia (85%), hepatic steatosis (62.5%), coronary artery disease (17%), and other complications, including in eutrophic patients, was observed. This study proposes a new clinical classification for FPLD with negative genotype, differentiating them into two subtypes: FPLD1 and FPLDX. The separation of these groups helps to understand that knowledge about the genetic basis of this disease is constantly evolving. It is expected that there will be new subgroups to be defined within the FPLDX population. Despite being rare, FPLD is an important model for studying the relationship between adipose tissue, tissue biology, and susceptibility to metabolic diseases.

**Keywords:** Familial partial lipodystrophy; Lipodystrophy; Diabetes Mellitus; Insulin resistance; Hypertriglyceridemia.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c	Glicohemoglobina A1c
BRAZLIPO	Grupo Brasileiro de Estudo das Lipodistrofias Herdadas e Adquiridas
CAV1	Caveolina 1
CIDEC	Morte celular induzida por DFFA como efetor C
CICr	<i>Clearance</i> de creatinina
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DC	Dobra cutânea da coxa
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DE	Disfunção erétil
DM	Diabetes mellitus
DP	Dobra da panturrilha
DRC	Doença renal crônica
DXA	Densitometria por dupla emissão de Raio-X
EH	Esteatose hepática
F	Feminino
FMR	<i>Fat Mass Ratio</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Colesterol de lipoproteínas de alta densidade
HFC	Hiperlipemia familiar combinada
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice de massa corpórea
LACAM	Laboratório de Antropometria e Composição Corporal
LDL	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
LIPE	Lipase sensível a hormônios

LMNA	Lamina A/C
LMNB2	Lamina B2
LPF	Lipodistrofia parcial familiar
LPF1	Lipodistrofia parcial familiar tipo 1 (Síndrome de Köbberling)
LPF2	Lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (Síndrome de Dunnigan)
LPF3	Lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (PPARG)
LPFX	Lipodistrofia parcial familiar tipo indeterminado
LPF+	Lipodistrofia parcial familiar com genótipo positivo
LPL	Lipase lipoproteica
M	Masculino
MTF	Metformina
Não-HDL	Colesterol de lipoproteínas de não-alta densidade
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
ORPHA	Orphanet enciclopedia
PAR	Razão entre massa gorda das pernas e massa gorda total
PGP	Percentual de gordura das pernas
PLIN1	Perilipina 1
PND	Polineuropatia diabética
PPARG	Receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo
RA/C	Relação entre albumina e creatinina na amostra isolada de urina
RD	Retinopatia diabética
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SQF	Síndrome da quilomicronemia familiar
TGL	Triglicerídeos
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação e principais tipos de heranças das lipodistrofias .....	18
Figura 1	Fenótipos de LPF2 com mutações do gene <i>LMNA</i> nos códons 482 (à esquerda) e 582 (à direita) .....	22
Quadro 2	Classificação, etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico diferencial entre subtipos de LPF .....	24
Figura 2	Importância do exame físico detalhado no diagnóstico das lipodistrofias	25
Quadro 3	Parâmetros antropométricos para o diagnóstico de LPF .....	26
Quadro 4	Resumo das características clínicas e genótípicas de pacientes portadores de LPF1 (Köbberling) .....	43
Quadro 5	Resumo das características clínicas e genótípicas de pacientes portadores de LPF2 (Dunnigan) e LPF3 (PPARG) .....	44
Quadro 6	Resumo das características clínicas e genótípicas de pacientes portadores de LPFX .....	47
Tabela 1	Comparação de medidas antropométricas e por densitometria entre pacientes com LPF entre si e com controles saudáveis .....	51
Tabela 2	Comparação de características clínicas e complicações metabólicas entre LPF .....	52
Figura 3	Curva ROC para ponto de corte de DC em mulheres LPF pelo Critério de Youden .....	56
Figura 4	Correlação entre DC (mm) e PGP medido pela DXA entre os grupos LPF vs. controle .....	57
Figura 5	Curva ROC para ponto de corte de PGP em mulheres LPF pelo Critério de Youden .....	58

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
Cm <sup>3</sup>	Centímetros cúbicos
<i>G (g)</i>	Gramma
<i>Kg</i>	Quilograma
Mg	Miligrama
Mg/dL	Miligrama por decilitro
Mg/g	Miligrama por grama
ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	16
1.1	SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS.....	16
1.1.1	<i>Definição e classificação.....</i>	16
1.1.2	<i>Papel do tecido adiposo no controle metabólico.....</i>	19
1.2	Lipodistrofia Parcial Familiar.....	19
1.2.1	<i>Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Parcial Familiar.....</i>	19
1.2.2	<i>Etiopatogenia da Lipodistrofia Parcial Familiar.....</i>	20
1.2.3	<i>Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Parcial Familiar.....</i>	21
1.2.4	<i>Crterios diagnósticos da Lipodistrofia Parcial Familiar.....</i>	25
2	JUSTIFICATIVA .....	26
3	OBJETIVOS .....	28
3.1	OBJETIVO GERAL .....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
4	MÉTODOS .....	29
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	29
5.2	COLETA DE DADOS .....	30
5.3	MÉTODOS LABORATORIAIS.....	32
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	33
4.2	ASPECTOS ÉTICOS EM PESQUISA.....	33
4.3	CONFLITOS DE INTERESSE .....	33
5	RESULTADOS.....	34
5.1	LIPODISTROFIAS PARCIAIS FAMILIARES.....	34
5.2	LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 1 (LPF1).....	35
5.3	LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR COM GENÓTIPO POSITIVO (LPF+) 37	
5.4	LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR SUBTIPO INDETERMINADO (LPFX) 40	
5.5	Grupo controle .....	42
5.6	ANÁLISES COMPARATIVAS ENTRE OS GRUPOS .....	48
5.7	DOBRA DA COXA E PERCENTUAL DE GORDURA DAS PERNAS NA DXA NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM LPF DO NORDESTE BRASILEIRO.....	56
6	DISCUSSÃO .....	59
7	CONCLUSÃO .....	70

<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>71</b>
	<b>ANEXO A – MODELO DE RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DENSITOMETRIA.....</b>	<b>75</b>
	<b>ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>76</b>
	<b>ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>78</b>
	<b>ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....</b>	<b>80</b>
	<b>APÊNDICE A – HEREDOGRAMA DA CASTA A .....</b>	<b>81</b>
	<b>APÊNDICE B – HEREDOGRAMA DA CASTA B.....</b>	<b>82</b>
	<b>APÊNDICE C – HEREDOGRAMA DA CASTA C .....</b>	<b>83</b>
	<b>APÊNDICE D – HEREDOGRAMA DA CASTA D .....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE E – HEREDOGRAMA DA CASTA E.....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE F – HEREDOGRAMA DA CASTA F .....</b>	<b>85</b>
	<b>APÊNDICE G – HEREDOGRAMA DA CASTA G.....</b>	<b>86</b>
	<b>APÊNDICE H – HEREDOGRAMA DA CASTA H.....</b>	<b>88</b>
	<b>APÊNDICE I – HEREDOGRAMA DA CASTA I.....</b>	<b>89</b>
	<b>APÊNDICE J – HEREDOGRAMA DA CASTA J.....</b>	<b>90</b>
	<b>APÊNDICE L – HEREDOGRAMA DA CASTA L.....</b>	<b>91</b>
	<b>APÊNDICE M – PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....</b>	<b>92</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS

### 1.1.1 Definição e classificação

As lipodistrofias são condições raras que se caracterizam pela perda parcial ou total de tecido adiposo subcutâneo, sem que haja desnutrição ou estado catabólico, tendo sido descritas desde o século 19 (MITCHELL, 1885). É um grupo heterogêneo de doenças, com ampla apresentação fenotípica, diferindo entre si quanto à extensão da perda da gordura, à localização do segmento corporal afetado e pela existência de herança. Sendo assim, podemos classificá-las como parciais ou generalizadas e em congênicas ou adquiridas, respectivamente (GARG, 2000; VILAR, 2017).

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC), ou síndrome de Berardinelli-Seip, OMIM #608594, ORPHA:528, é uma forma grave de lipodistrofia que possui herança autossômica recessiva e foi relatada em 1954 pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli (BERARDINELLI, 1954). Possui prevalência estimada de 1 para cada 10.000.000 nascidos vivos (PATNI; GARG, 2015). Não há predominância de gênero, embora a maioria das casuísticas apresente mais mulheres, provavelmente devido à aparência de hipertrofia muscular (pseudo-hipertrofia), que pode favorecer a busca por atendimento pela população feminina.

Existem quatro subtipos clínico-moleculares de LGC (tipos 1 a 4), com mutações nos genes *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAVI* e *PTRF*, respectivamente. Cada subtipo apresenta características clínicas distintas, possuindo como sinal cardinal a ausência total ou quase total de tecido adiposo subcutâneo. As manifestações clínicas costumam surgir precocemente, logo nos primeiros anos de vida (LIMA *et al.*, 2016).

Embora também envolva a perda universal de tecido adiposo, na lipodistrofia generalizada adquirida há um marco temporal claro em que a perda de gordura começa a ocorrer. Essa característica é útil para distingui-la da LGC. A lipodistrofia generalizada adquirida, ou síndrome de Lawrence, ORPHA:79086, pode ser classificada em três tipos: relacionada à paniculite (tipo 1), relacionada a doenças autoimunes (tipo 2) e idiopática (tipo 3) (MISRA; GARG, 2003). O padrão e a extensão da perda de tecido adiposo variam bastante, pois apesar de a maioria dos pacientes apresentarem perda generalizada de gordura, algumas áreas do corpo, como a gordura intra-abdominal e a medula óssea, podem estar preservadas (GARG, 2011).



A síndrome de Barraquer-Simons, OMIM #608709, ORPHA:79087, também conhecida como lipodistrofia parcial adquirida, é uma condição rara que afeta principalmente mulheres, sendo caracterizada pela perda de tecido subcutâneo na parte superior do corpo. Há cerca de 250 casos descritos na literatura mundial, a maioria de descendência europeia, sem histórico familiar prévio de lipodistrofia (OLIVEIRA *et al.*, 2016). A perda de gordura geralmente se inicia na infância ou adolescência e segue orientação craniocaudal. As reservas adiposas das regiões glúteas e extremidades inferiores tendem a ser preservadas ou aumentadas (CHAN; ORAL, 2010). É relatada associação entre infecções virais agudas, como o sarampo, e o início do quadro lipodistrófico (MISRA; GARG, 2003). Em contraste com outros tipos de lipodistrofia, a resistência à insulina e suas complicações metabólicas relacionadas parecem ser menos frequentes e menos graves (GARG, 2011). A mutação no gene *LMNB2* foi descrita como responsável pela condição em alguns pacientes (HEGELE *et al.*, 2006). Entretanto, é consensual que sua herança genética permanece não esclarecida. Uma variedade de doenças autoimunes está frequentemente associada, tais como: glomerulonefrite membranoproliferativa, hipocomplementemia, lúpus, dermatomiosite e esclerodermia localizada (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A síndrome SHORT, OMIM #269880, ORPHA:3163, é o acrônimo em inglês para baixa estatura, hiperextensibilidade das articulações e/ou hérnia inguinal, depressão ocular, anomalia de Rieger e síndrome do atraso da dentição. O gene *PIK3R1* regula a atividade óssea e possui função na distribuição de gordura corporal. O espectro clínico da condição é amplo e pode haver perda total ou parcial do tecido adiposo. Casos leves podem ser subdiagnosticados, sendo causa de diabetes aparentemente não sindrômico em indivíduos magros (THAUVIN-ROBINET *et al.*, 2013).

As síndromes progeroides são distúrbios raros que envolvem o envelhecimento prematuro de início pós-natal, tais como a displasia mandíbulo-acral ou doença de Hutchinson-Gilford, OMIM #176670, ORPHA:740. As principais características clínicas e radiológicas incluem alopecia, anomalias craniofaciais, malformações esqueléticas, perda total ou subtotal de gordura subcutânea, osteólise, porém com inteligência preservada (NOVELLI *et al.*, 2002).

A lipodistrofia parcial familiar (LPF), que é o objeto desta pesquisa, será discutida em maiores detalhes nas seções a seguir. O quadro abaixo resume as principais diferenças entre os tipos de lipodistrofias.

Quadro 1 – Classificação e principais tipos de heranças das lipodistrofias.

<b>Tipo de herança</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Fenótipo lipodistrófico</b>	<b>Genes envolvidos</b>
Autossômica recessiva	Lipodistrofia generalizada congênita	Ausência quase total de gordura corporal, pseudo-hipertrofia muscular, complicações metabólicas	<i>AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPARG</i>
	Síndromes progeroides	Ausência parcial ou generalizada de gordura corporal, sinais progeroides, complicações metabólicas variáveis	<i>LMNA, ZMPSTE24, SPRTN, WRN BANF1</i>
Autossômica dominante	Lipodistrofia parcial familiar	Ausência de gordura em membros, complicações metabólicas	<i>LMNA, PPARG, AKT2, PLIN1</i>
	Síndromes progeroides	Ausência parcial ou generalizada de gordura corporal, sinais progeroides, complicações metabólicas variáveis	<i>LMNA, FBNI, CAV1, POLDI, KCNJ6, BANF1</i>
	Síndrome SHORT	Perda variável de gordura, complicações metabólicas	<i>PIK3R1</i>
Adquiridas	Lipodistrofia generalizada adquirida	Ausência quase total de gordura corporal, complicações metabólicas	Desconhecido
	Lipodistrofia parcial adquirida	Ausência de gordura no hemitórax superior com aumento de gordura na porção inferior, complicações metabólicas leves ou ausentes	Desconhecido*

Fonte: Adaptado de BROWN et al., 2016.

\*A mutação no gene *LMNB2* foi relatada causadora de lipodistrofia parcial adquirida em nove pacientes (HEGELE et al., 2006).

Notas: *AKT2*, serina/treonina quinase 2; *BANF1*, fator de barreira à autointegração 1; *BSCL2*, Seipina; *CAV1*, Caveolina 1; *CIDEA*, morte celular induzida por DFFA como efetor C; *FBNI*, fibrilina 1; *KCNJ6*, canal 2 de potássio retificador interno ativado pela proteína G; *LMNA*, lamina nuclear A/C; LPF, lipodistrofia parcial familiar; MMII, membros inferiores; MMSS, membros superiores; *PCYT1A*, carnitina palmitoil transferase 1; *PIK3R1*, subunidade reguladora alfa de fosfatidilinositol 3-quinase; *PLIN1*, Perilipina 1; *POLD1*, polimerase delta 1; *PPARG*, receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo; *PTRF*, polimerase 1 associada à caveolina; *SPRTN*, Spartan; *WRN*, helicase da síndrome de Werner; *ZMPSTE24*, zinco-metalopeptidase STE24.

### **1.1.2 Papel do tecido adiposo no controle metabólico**

O armazenamento de energia no organismo é feito principalmente pelo tecido adiposo, que contém células especializadas no armazenamento de triglicerídeos (TGL) em seu citoplasma. As células adiposas são capazes de sintetizar ácidos graxos e estocar TGL quando há excesso de energia, mobilizando-os, quando há necessidade, pelo mecanismo da lipólise. Esses processos são regulados por nutrientes, sinais neurais e hormonais, sendo dependentes das necessidades energéticas do indivíduo. A adiponectina, leptina, resistina, grelina e catecolaminas são hormônios envolvidos nesses processos (DE CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; FONSECA *et al.*, 2006).

A falta de tecido adiposo metabolicamente ativo pode levar à redução na biossíntese de triglicerídeos e ao acúmulo de gordura em órgãos como o fígado, pâncreas e a musculatura esquelética. A deposição de ácidos graxos em tecidos não habituais pode afetar a sensibilidade à insulina, levando a uma diminuição na captação de glicose (VILAR, 2021). Logo, pacientes com lipodistrofia comumente apresentam complicações metabólicas, como diabetes *mellitus* (DM), hipertrigliceridemia, síndrome dos ovários policísticos (SOP), esteatose hepática (EH), hipertensão (HAS), entre outras (GARG; AGARWAL, 2009).

Além disso, Boschmann e colaboradores descreveram um outro possível mecanismo para a resistência à insulina em pacientes com mutações no gene *LMNA*, que é relacionado ao tipo mais comum de LPF. Eles sugeriram que há um desequilíbrio entre a oxidação de lipídios e o metabolismo oxidativo da glicose devido a um defeito intrínseco no metabolismo do músculo esquelético causado pela disfunção da lamina A/C. O fenótipo metabólico neste tipo de lipodistrofia provavelmente resulta desse defeito intrínseco combinado com a diminuição da capacidade de armazenamento de lipídios no tecido adiposo (BOSCHMANN *et al.*, 2010).

## **1.2 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR**

### **1.2.1 Aspectos epidemiológicos da Lipodistrofia Parcial Familiar**

A faixa de prevalência mundial para todos os tipos de lipodistrofia varia de 1,3 a 4,7 casos/milhão. Quando separadas em lipodistrofias generalizadas e parciais, a prevalência estimada para todos os subtipos de lipodistrofia parcial é de 1,67 casos/milhão. (CHIQUETTE *et al.*, 2017). Entretanto, esses dados variam amplamente na literatura. Existem mais de 250

artigos publicados sobre lipodistrofia parcial, havendo a predominância de mulheres nas casuísticas. Um estudo recente analisou informações de prontuário eletrônico de saúde de mais de 1,3 milhão de adultos e estimou a prevalência de lipodistrofias hereditárias em 1:20.000 pessoas, e de LPF em 1:7000 indivíduos, sugerindo que as lipodistrofias são condições subdiagnosticadas (GONZAGA-JAUREGUI *et al.*, 2020). Dentre as LPF, a mais comum é a LPF2, ou síndrome de Dunnigan, seguida por LPF1, ou síndrome de Köbberling, e LPF3. Os demais subtipos de LPF são menos descritos na literatura, contando com poucos casos (BROWN *et al.*, 2016).

A população atual do Ceará é estimada em aproximadamente 8,9 milhões de habitantes (IBGE, 2022). Baseado nas projeções feitas acima, nosso estado possuiria entre 14 e 1270 casos de LPF, aproximadamente. A verdadeira prevalência da LPF é desconhecida, mas pesquisas futuras ajudarão a refinar essas estimativas (CHIQUETTE *et al.*, 2017).

### ***1.1.2 Etiopatogenia da Lipodistrofia Parcial Familiar***

A LPF é uma doença com ampla variação clínica e genética. A herança genética de LPF1 ainda não foi identificada (HERBST *et al.*, 2003). Os outros subtipos variam de 2 a 7 e possuem mutações genéticas específicas: *LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *CIDEC*, *LIPE* e *CAVI*, respectivamente (BROWN *et al.*, 2016; GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2016; HANDELSMAN *et al.*, 2013; VILAR, 2021).

As proteínas das laminas A e C são encontradas em células de mamíferos e possuem uma função importante na organização nuclear, na montagem da cromatina, na membrana nuclear e nos telômeros. Elas atuam principalmente no citosol, no citoesqueleto e no núcleo celular. Por ser uma proteína relacionada à integridade celular, existem mais de quinze condições clínicas associadas a variações no gene *LMNA*. Esse gene, localizado no cromossomo 1q.22, contém 12 éxons para os subtipos A e C (RANKIN; ELLARD, 2006).

As mutações no gene da lamina nuclear A/C (*LMNA*) estão associadas a quinze diferentes patologias, incluindo distrofia muscular de Emery-Dreifuss autossômica dominante e recessiva, distrofia muscular de cinturas pélvica e escapular do tipo 1B, cardiomiopatia dilatada do tipo 1A, doença de Charcot-Marie-Tooth autossômica recessiva do tipo 2 e síndrome de Dunnigan, que é a forma mais comum de lipodistrofia. O mecanismo pelo qual as mutações de *LMNA* causam LPF ainda não é bem esclarecido. (MOSBAH *et al.*, 2022).

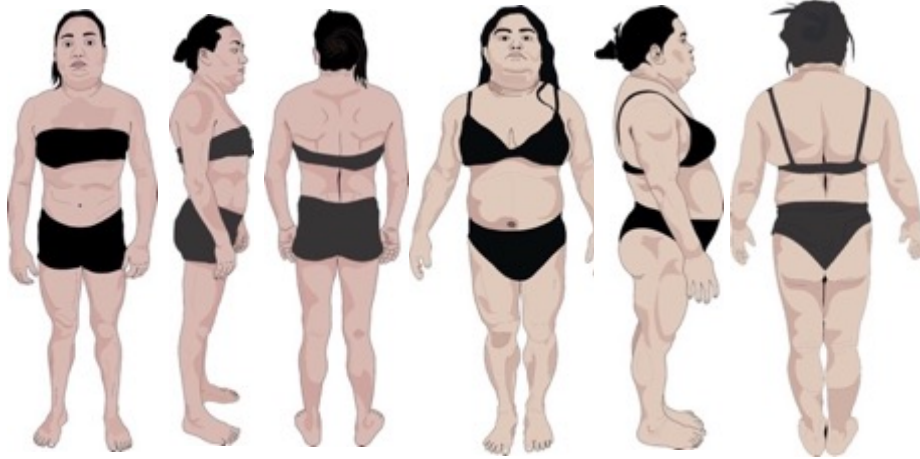
O gene receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (*PPARG*) codifica diretamente a ação do receptor PPARG, que é uma proteína pertencente à família de receptores nucleares de fatores de transcrição ativados por ligantes. Os receptores do tipo PPAR estão distribuídos em vários tecidos, com diferentes expressões, sendo o PPARG mais altamente expresso no tecido adiposo. A ativação do receptor PPARG promove sensibilização sistêmica à insulina através de mecanismos complexos. No tecido adiposo, provoca a captação de lipídeos e armazenamento, aumentando o número de adipócitos e recrutando macrófagos ativados. No músculo esquelético, potencializam a ação da insulina. Já no fígado agem para suprimir a gliconeogênese. As mutações de perda de função desse gene causam redução na atividade do receptor e cursam com fenótipo lipoatrófico (ASTAPOVA; LEFF, 2014). Os demais genes envolvidos na LPF e suas respectivas funções estão resumidas no Quadro 2.

### ***1.2.3 Quadro clínico e subtipos da Lipodistrofia Parcial Familiar***

Os subtipos da LPF possuem em comum a redução setorial do tecido adiposo, mais comumente em membros inferiores. Outros achados ao exame físico incluem acantose nigricante, lipoatrofia em tronco e membros superiores, além de acúmulo excessivo de gordura em regiões como face, pescoço, dorso superior, região intra-abdominal, axilar e pubiana. A lipoatrofia cursa ainda com veias aparentes (flebomegalia) e massa muscular proeminente, comumente observada em panturrilhas. A perda de gordura facial é incomum, diferentemente do observado em portadores de LGC. Na LPF1 há lipoatrofia em membros inferiores (MMII), sendo variável nos membros superiores (MMSS), ao passo que na LPF2 há lipoatrofia em membros e tronco. A apresentação clínica pode ser confundida com a síndrome de Cushing, sendo sua exclusão um elemento primordial para o diagnóstico mais assertivo de LPF. Há ampla variedade fenotípica nas LPF, mesmo entre pacientes portadores de mutação num mesmo gene, vide Figura 1 (BROWN et al., 2016; VILAR, 2021).

A idade de aparecimento do fenótipo lipodistrófico pode auxiliar a diferenciar clinicamente o subtipo suspeito. A LPF1 costuma ter acentuação da lipoatrofia na perimenopausa, enquanto pacientes com LPF2 habitualmente percebem a mudança corporal ainda durante o período puberal. Portadores de LPF3 e LPF6 tendem a notar a perda de gordura já em idade adulta. As alterações fenotípicas de LPF4 e LPF5 aparecem ainda na infância (GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2018). O Quadro 2 resume em detalhes os subtipos de LPF.

*Figura 1* – Fenótipos de LPF2 com mutações do gene *LMNA* nos códons 482 (à esquerda) e 582 (à direita).



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2022.

As alterações metabólicas são frequentes em pacientes portadores de LPF e incluem resistência insulínica e componentes da síndrome metabólica, como DM de início precoce, hipertensão arterial (HAS), hipertrigliceridemia e baixos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL). Deve-se excluir a presença de DM tipo 1. Síndrome dos ovários policísticos (SOP) e esteatose hepática (EH) também são comuns. MOSBAH *et al.* sugeriram o uso do escore Fib4 como método não invasivo para avaliação de fibrose hepática em LPF2.

O Fib4 foi um escore desenvolvido inicialmente para avaliação de progressão de fibrose hepática em pacientes com hepatite por vírus C, possuindo aplicação também para outras condições que cursam com esteatohepatite, como a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). O índice é calculado através de fórmula logarítmica e utiliza os valores de TGO, TGP e plaquetas do hemograma completo. Valores abaixo de 1,45 excluem fibrose grave com alta precisão e acima de 3,25 indicam sua presença (TOKUSHIGE *et al.*, 2021; VALLET-PICHARD *et al.*, 2007). A adiponectina e a leptina séricas tendem a ser baixas quando comparadas ao IMC (MOSBAH *et al.*, 2022; VILAR, 2021).

A gravidade das complicações parece estar relacionada ao grau de perda de gordura subcutânea. Diante de uma disfunção metabólica grave e precoce, complicações vasculares são prevalentes, tais como: neuropatia, retinopatia, nefropatia e doença aterosclerótica. Pacientes LPF2 com mutação no códon 482 possuem maior risco de desenvolvimento de cardiopatias (GARG; AGARWAL, 2009).

O tratamento da lipodistrofia é focado no controle das alterações metabólicas e prevenção de suas complicações. Mudanças no estilo de vida, como estímulo à prática de atividade física e dieta com baixo teor de gorduras monoinsaturadas e baixo teor glicêmico são habitualmente recomendadas, porém não há estudos que avaliem o impacto dessas medidas em pacientes com LPF. As terapias convencionais para tratar as alterações metabólicas, como metformina, estatinas, fibratos e tiazolidinedionas, são frequentemente prescritas, mas têm eficácia limitada. Devido à elevada resistência insulínica, muitos desses pacientes tendem a utilizar altas doses de insulino-terapia (RANKIN; ELLARD, 2006).

A leptina é uma proteína produzida principalmente no tecido adiposo, composta por 167 aminoácidos, essencial para regular a homeostase de energia, glicose e gordura no organismo. Sua liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã. Esse hormônio produzido pelo tecido adiposo tem como principal função o controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central, o que resulta na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético. (FONSECA *et al.*, 2006)

A ausência da leptina pode resultar em aumento da fome e problemas no metabolismo de energia, glicose e gordura. Com a perda da capacidade de armazenar energia como gordura nos sítios habituais, a gordura tende a se acumular ectopicamente em músculos e outros órgãos, como coração, fígado, rim e pâncreas. Estudos atuais com o uso de metreleptina, um análogo sintético do hormônio leptina, obtiveram resultados promissores para melhora do fenótipo lipodistrófico e do controle metabólico em pacientes portadores de LPF2 e LPF3 (LAMBADIARI *et al.*, 2021; SEKIZKARDES *et al.*, 2019). A metreleptina, um análogo deste hormônio, foi recentemente aprovada pela agência de vigilância sanitária brasileira para o tratamento da LPF.

A cirurgia plástica pode também auxiliar a corrigir a distribuição anormal de gordura corporal, já que muitos pacientes sofrem com problemas de ordem psicossocial relacionadas à imagem corporal afetada pela lipodistrofia.

Quadro 2 – Classificação, etiopatogenia, quadro clínico e diagnóstico diferencial entre subtipos de LPF.

Subtipo, OMIM e ORPHA	Gene afetado, cromossomo e função	Fenótipo
LPF1 (Köbberling) OMIM #608600 ORPHA:79084	Desconhecido	Início em idade jovem, piora na perimenopausa. Lipoatrofia de MMII, variável em MMSS. Acúmulo de gordura abdominal (subcutânea e intra-abdominal), cervico-torácica e face. Resistência insulínica e síndrome metabólica.
LPF2 (Dunnigan) OMIM #151660 ORPHA:2348	<i>LMNA</i> , 1q21 Montagem nuclear, organização da cromatina, membrana nuclear e telômeros	Início na puberdade. Lipoatrofia de MMII, MMSS e abdome. Acúmulo de gordura em face, pescoço, axilas, lábios maiores, intra-abdominal. Resistência insulínica e síndrome metabólica. Cardiopatas, alterações tendíneas e musculoesqueléticas podem estar presentes.
LPF3 OMIM #604367 ORPHA:79083	<i>PPARG</i> , 3p25 Adipogênese	Início em idade adulta. Lipoatrofia menos severa. Ausência de acúmulo em face e pescoço. Complicações metabólicas severas. Hipertensão severa.
LPF4 OMIM #613877 ORPHA:280356	<i>PLIN1</i> , 15q26 Formação de gotículas lipídicas citoplasmáticas	Início em infância. Lipodistrofia em membros. Acúmulo de gordura em face e pescoço pode ou não estar presente. Resistência insulínica e síndrome metabólica.
LPF5 OMIM #615238 ORPHA:435651	<i>CIDEA</i> , 3p25 Diferenciação de pré-adipócitos, formação de gotículas lipídicas	Início em infância. Lipoatrofia em membros e tecido adiposo subcutâneo abdominal. Ausência de acúmulo anormal de gordura. Pseudo-hipertrofia muscular marcada. Cetoacidose diabética, albuminúria.
LPF6 OMIM #615980 ORPHA:435660	<i>LIPE</i> , 19q13 Regulação da lipólise	Início em idade adulta. Lipoatrofia em membros. Acúmulo de gordura em aparência cushingoide, inclusive em dorso. Resistência insulínica e síndrome metabólica. Distrofia muscular e altos níveis de CPK.
LPF7 OMIM #601047 ORPHA N/D	<i>CAVI</i> , 7q31 Formação da caveolina	Mulher de 28 anos com lipoatrofia atípica no hemicorpo superior, dislipidemia severa e pancreatite recorrente. Características congênicas e síndrome neurodegenerativa.

Fonte: Adaptado de GUILLÍN-AMARELLE et al., 2018.

# Os códigos de catalogação para doenças raras OMIM e ORPHA foram representados acima.

Notas: *CAVI*, Caveolina 1; *CIDEA*, morte celular induzida por DFFA como efetor C; *LMNA*, lamina nuclear A/C; LPF, lipodistrofia parcial familiar; MMII, membros inferiores; MMSS, membros superiores; N/D, não disponível; *PLIN1*, Perilipina 1; *PPARG*, receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo.



### ***1.2.4 Critérios diagnósticos da Lipodistrofia Parcial Familiar***

A grande variabilidade fenotípica e clínica da LPF, com formas típicas e atípicas descritas na literatura, retrata a dificuldade em seu diagnóstico. Isto se reflete como viés na prática médica, pois a LPF pode ser facilmente confundida com outras condições mais prevalentes, como a obesidade exógena, DM tipo 1 e síndrome de Cushing. A realização de um exame físico minucioso, com observação de sinais clínicos sugestivos da síndrome, é de fundamental importância para a sua suspeição (Figura 2). Diante do exposto, fez-se necessário buscar ferramentas para o auxílio ao diagnóstico clínico da LPF, uma vez que a genotipagem é pouco disponível e a forma LPF1 não possui bases genéticas estabelecidas.

*Figura 2* – Importância do exame físico detalhado no diagnóstico das lipodistrofias.



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2022.

Métodos não invasivos comumente são utilizados em associação aos achados clínicos e ao exame físico para avaliar a composição corporal em portadores de lipodistrofias. Bioimpedância, ressonância magnética, aferição de dobras cutâneas e densitometria de dupla emissão de raio-X (DXA) são algumas das ferramentas mais utilizadas. Esses métodos visam obter informações sobre a distribuição da gordura corporal e distinguir diferentes subtipos da síndrome (BROWN *et al.*, 2016). Em pessoas com DM que apresentem perda de gordura corporal generalizada ou parcial, deve-se suspeitar de lipodistrofias herdadas ou adquiridas.

Os principais parâmetros antropométricos envolvidos no diagnóstico da LPF estão resumidos no Quadro 3. A prega cutânea em coxa (DC) menor que 22mm em mulheres e 10mm

em homens sugere o diagnóstico (RODAKI *et al.*, 2022). Guíllin e colaboradores propuseram uma medida para auxiliar no diagnóstico de pacientes com LPF1, conhecido como índice de Köb, que é calculado pela razão entre a dobra cutânea subescapular e da panturrilha. De acordo com o estudo, um índice de Köb maior que 3,477 é altamente sugestivo dessa síndrome, com sensibilidade de 89% e especificidade de 84% (GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2016). Há ainda uma parcela destes doentes que não preenchem critérios para o índice de Köb, mas que possuem fenótipo típico com outras medidas antropométricas positivas para a suspeição de LPF, que neste estudo chamamos de LPFX.

*Quadro 3* – Parâmetros antropométricos para o diagnóstico de LPF.

Parâmetro	Valor de referência para diagnóstico de LPF
Prega cutânea da face anterior da coxa em milímetros	< 10mm para homens < 22 mm para mulheres
Razão de percentual de gordura em troncos por percentual de gordura em pernas ( <i>fat mass ratio</i> ou FMR)	> 1,2
Razão entre massa gorda das pernas em gramas por massa gorda total em gramas	< 25%
Índice de Köb (razão entre dobra cutânea subescapular e de panturrilha em milímetros) – apenas para LPF1 (síndrome de Köbberling)	> 3,477

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quando houver dúvida quanto à presença de lipodistrofia, além da DC, pode ser realizada avaliação por densitometria por dupla emissão de raios X (DXA). Uma análise feita com pacientes com lipodistrofia relacionada ao HIV estabeleceu uma forma objetiva de quantificar a lipoatrofia usando o índice *fat mass ratio* (FMR), que é a razão entre a porcentagem de massa de gordura do tronco e dos membros inferiores (BONNET *et al.*, 2005). Num estudo realizado em pacientes LPF2, foi proposto um ponto de corte da FMR menor que 1,2 para identificar essa forma da síndrome; enfatizando a utilidade da DXA como método de avaliação da composição corporal nesse grupo de pacientes (VALERIO *et al.*, 2012). A razão entre massa gorda das pernas em gramas pela massa gorda total em gramas, que neste estudo denominaremos de índice PAR, é sugestiva para LPF quando a massa gorda das pernas é inferior a 25% da massa gorda total (MOSBAH *et al.*, 2022).

## 2 JUSTIFICATIVA

A LPF é grupo heterogêneo de doenças que tem em comum a alteração da distribuição da gordura corporal, hipertrigliceridemia grave e altos níveis de resistência insulínica; culminando assim com diabetes de difícil controle e complicações em idade precoce (BINDLISH; PRESSWALA; SCHWARTZ, 2015; BROWN *et al.*, 2016; HUANG-DORAN *et al.*, 2010; MOSBAH *et al.*, 2022). Tais enfermidades metabólicas promovem redução de expectativa de vida quando não tratadas adequadamente (MANN; SAVAGE, 2019).

Por se tratarem de condições raras e com alto potencial fatal (BAGIAS *et al.*, 2020; SIMHA; GARG, 2009), faz-se necessário um conhecimento mais aprofundado destas patologias. Há poucos registros de pesquisas sobre a casuística das lipodistrofias parciais familiares no Brasil (VILAR *et al.*, 2017), tendo um deles sido conduzido recentemente no estado do Ceará. Entretanto, tal estudo abrangeu apenas os indivíduos portadores de lipodistrofias parciais com genótipo positivo; não abordando as lipodistrofias parciais sem genótipo definido.

Portanto, o presente estudo poderá contribuir no preenchimento dessa lacuna do conhecimento, colaborando para uma melhor definição das características clínicas, genótípicas e de suas condições associadas e, com isso, a definição de uma abordagem mais assertiva para o cuidado à saúde desses pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar as características clínicas de pacientes com diferentes subtipos de LPF.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar as características antropométricas, por meio de IMC, pregas cutâneas e DXA, de pacientes com os diferentes subtipos de LPF;
- Analisar os diferentes parâmetros antropométricos utilizados para rastreamento e diagnóstico das LPF – DC, índice de Köb, FMR e PAR;
- Determinar um ponto de corte para medida de prega de coxa para rastreamento de LPF.

## 4 MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, retrospectivo com componente analítico, realizado em pacientes acompanhados no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC/EBSERH) no período de julho a dezembro de 2022. Este ambulatório constitui unidade de referência no atendimento dos casos de LPF no estado do Ceará.

O principal critério de inclusão foi o diagnóstico prévio firmado de LPF, clínico ou genotípico. Naqueles indivíduos com teste genético negativo para as mutações relacionadas às lipodistrofias, foram utilizados como critérios clínicos de inclusão neste estudo a presença de uma das seguintes variáveis: positividade para o índice de K $\ddot{o}$ b (razão entre prega cutânea subescapular/panturrilha) maior que 3,477) (GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2016; HANDELSMAN *et al.*, 2013), medidas de DC menor que 22 mm para mulheres e 10 mm para homens, FMR maior ou igual a 1,2 na DXA ou PAR menor que 25% na DXA (BROWN *et al.*, 2016; MOSBAH *et al.*, 2022; VALERIO *et al.*, 2012). A síndrome de Cushing foi excluída como protocolo rotineiro do ambulatório, por meio da realização de teste de supressão de cortisol com 1mg de dexametasona.

Todos os pacientes são submetidos a análise molecular, através de painel genético, como rotina ambulatorial. Os genes avaliados neste painel são: *ABCA1*, *AGPAT2*, *AKT2*, *APOA5*, *APOC2*, *BSCL2*, *CAVI*, *CAVINI*, *CFTR*, *CIDEC*, *CTRC*, *CYP27A1*, *GPIHBP1*, *LIPA*, *LIPE*, *LMF1*, *LMNA*, *LMNB2*, *LPL*, *MFN2*, *PLIN1*, *POLD1*, *PPARG*, *PRSSI*, *PSMB8*, *SMPD1*, *SPINK1* e *ZMPSTE24*.

Procedemos à diferenciação dos indivíduos com LPF de acordo com o estudo genético e/ou as características clínico-antropométricas. Foram considerados do grupo LPF+ aqueles com a mutação genética positiva para genes sabidamente relacionados à lipodistrofia parcial. Aqueles que tinham testagem genética negativa, mas preenchiam o critério do índice de K $\ddot{o}$ b, foram classificados como subtipo 1 (LPF1), ou Síndrome de K $\ddot{o}$ bberling. Foram classificados como LPFX aqueles pacientes que apresentaram pelo menos um dos critérios clínicos e antropométricos supracitados para LPF, mas que possuíam genotipagem negativa e antropometria negativa para o índice de K $\ddot{o}$ b.

Foram excluídos 5 pacientes com LPF+ que eram menores de 18 anos de idade, aqueles com lipodistrofias adquiridas, com LGC e os que não concordaram em participar do estudo. Atualmente, 42 pacientes adultos com lipodistrofia parcial familiar (LPF+, LPF1 e LPFX) são acompanhados.

Para fim de comparação entre os dados antropométricos, foi selecionado um grupo controle de indivíduos saudáveis (sem o diagnóstico autorreferido de lipofistrotia), pareados para idade, sexo e IMC, na proporção de 2 indivíduos saudáveis para 1 doente. A amostra foi obtida através de banco de dados do Laboratório de Antropometria e Composição Corporal (LACAM) da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Complexo Hospitalar da UFC/EBSERH. Para compor esse banco, entre fevereiro de 2019 e agosto de 2021, foram recrutados, por conveniência, acompanhantes de pacientes em seguimento no Hospital Universitário Walter Cantídio, funcionários do hospital e de estabelecimentos comerciais em torno do Campus do Porangabussu da UFC/EBSERH. Esses pacientes haviam consentido sobre o uso de seus dados em estudos futuros através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## 5.2 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos a partir da revisão de prontuário e protocolo de seguimento clínico, quando uma ficha clínica estruturada é utilizada rotineiramente. Foram buscados dados sociodemográficos e clínicos, tais como: idade ao diagnóstico de LPF, idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico, consanguinidade, história de tabagismo, antecedentes pessoais ou familiares de lipodistrofia, presença e duração do diagnóstico do DM, complicações microvasculares e macrovasculares do DM: retinopatia (RD), nefropatia (DRC) e neuropatia periférica (PND), neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), disfunção erétil (DE), infarto do miocárdio, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca (IC); além de doenças tireoidianas, hipertensão arterial (HAS), DHGNA, SOP, dislipidemias, história prévia de pancreatite e medicamentos em uso.

As informações relativas às alterações de colesterol e triglicerídeos foram colhidas em momento de eutireoidismo para aqueles pacientes portadores de doenças tireoidianas. Foi considerado como ponto de corte para hipertrigliceridemia grave um valor de triglicerídeos maior que 500 mg/dL e HDL baixo < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres

(FALUDI *et al.*, 2017). O escore Fib4 foi utilizado como preditor de hepatopatia por DHGNA. O índice HOMA-IR foi utilizado para avaliação de resistência insulínica, este último sendo calculado apenas para pacientes não insulino dependentes. (DINIZ *et al.*, 2020).

O diagnóstico de diabetes mellitus foi realizado através de critérios definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022. Foram considerados com diagnóstico de diabetes mellitus os indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois momentos distintos  $\geq 126\text{mg/dL}$  ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia  $\geq 200\text{mg/dL}$  ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose  $> 200\text{mg/dL}$ . Nos adultos, a presença de hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$  em duas ou mais ocasiões foi considerada critério diagnóstico para diabetes (COBAS *et al.*, 2022).

Foram buscadas anotações sobre sintomas de disautonomia (taquicardia de repouso, tontura, síncope, retenção urinária, incontinência urinária, poliúria, urgência urinária, disfunção sexual, constipação, diarreia, incontinência fecal, náusea, vômito e plenitude pós-prandial). A presença de neuropatia periférica era avaliada usando o *Neuropathy Disability Score* (NDS) e o *Neuropathy Total Symptom Score* (TSS), como rotina de seguimento do ambulatório.

Os registros de exame físico foram utilizados para a observação da presença das manifestações fenotípicas da LPF, tais como: duplo queixo, giba, padrão de distribuição de gordura corporal, fâcies acromegaloide, rede venosa proeminente (flebomegalia), acantose nigricante, hirsutismo (nas mulheres) e aparência de hipertrofia muscular.

A avaliação da composição corporal, através de dobras cutâneas com adipômetro e densitometria por emissão de raios X de dupla energia (DXA), foi realizada por duas nutricionistas experientes e é procedimento de rotina no seguimento ambulatorial dos pacientes com LPF na Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. A mesma sistemática de avaliação antropométrica havia sido adotada para o grupo controle.

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, por nutricionista bem treinado. Foram avaliados: peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante; estatura em estadiômetro aferido/calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados, além de pregas cutâneas da coxa, subescapular e da panturrilha com adipômetro calibrado.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula:  $\text{IMC} = \text{peso em kg} / \text{altura em metros}^2$ . Indivíduos com idade  $\geq 18$  anos e com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  foram classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente.

Foram analisados os dados relativos aos exames rotineiros de DXA da marca GE Healthcare, modelo Lunar Prodigy Advance, *software* enCORE versão 17. A DXA foi comparada com um banco de dados de indivíduos de mesma idade, IMC e sexo. O erro de precisão dos dois técnicos envolvidos na realização das densitometrias foi avaliado com o objetivo de calcular a mínima variação significativa (MVS) do exame.

A análise realizada pela DXA divide o corpo humano em compartimentos, sendo eles mineral, muscular, adiposo e de água. Para o cálculo de FMR e PAR, é exigido conhecimento prévio mais aprofundado sobre LPF, uma vez que se faz mandatório conhecer quais medidas do relatório da DXA devem ser utilizados em cada índice (Anexo A). Deve-se ainda salientar a possibilidade de risco de erro em cálculos, pelo simples viés de confusão entre numeradores e denominadores das equações. Partindo destas limitações, foi buscado um parâmetro na DXA que, sozinho, pudesse dirimir estes vieses. O percentual de gordura das pernas (PGP) avalia a proporção de tecido adiposo nos MMII.

Todos os dados foram registrados em instrumento elaborado pelo pesquisador para posterior transferência para banco de dados informatizado (Anexo B).

### 5.3 MÉTODOS LABORATORIAIS

Foram analisados os apontamentos de níveis de glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, insulina basal, hemograma completo, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), creatinina no sangue após jejum noturno e cálculo da relação albumina/creatinina, determinados de acordo com métodos padrão usando equipamento automatizado. Os valores de glicohemoglobina A1c (A1c) eram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência de troca iônica (HPLC).

Os exames laboratoriais acima mencionados fazem parte da avaliação de rotina destes pacientes no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica.



## 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando a ferramenta de eletrônica de coleta e gerenciamento de dados REDCap hospedadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC.

As variáveis foram apresentadas em média e desvio-padrão, e em mediana, percentis, mínimo e máximo, frequência e taxa de prevalência. Na análise das características dos participantes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney, teste t de Student, ANOVA e Kruskal-Wallis, verificada a não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Na investigação de associação entre as variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher.

Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas RStudio versão 22.07.1 e Microsoft Excel 2016.

## 4.2 ASPECTOS ÉTICOS EM PESQUISA

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os participantes do estudo foram orientados sobre o anonimato, natureza, objetivos e benefícios da pesquisa. Além disso, assinaram o TCLE para o estudo, após uma explanação verbal e escrita (Apêndice C).

O presente projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas da Hospital Universitário Walter Cantídio, sob o número 4.500.872 e CAAE 41766820.2.0000.5045.

## 4.3 CONFLITOS DE INTERESSE

Não houve conflito de interesse envolvido nesta pesquisa.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 LIPODISTROFIAS PARCIAIS FAMILIARES

Foram identificados 42 pacientes que preenchiam critérios para LPF, sendo cinco (11,9%) homens. Destes pacientes em acompanhamento, 22 (52,3%) foram classificados como portadores de lipodistrofia parcial familiar com genótipo positivo (LPF+), 8 (19%) como LPF1 e 12 (28,7%) como LPFX. Os pacientes LPF+ pertenciam a 11 diferentes famílias (vide heredogramas nos apêndices). A idade mediana foi de 49 anos, variando de 23 a 68 anos. Todas as famílias eram naturais e também residiam no estado do Ceará. A média do tempo de seguimento no serviço foi de 5,78 anos, variando de 2 meses a 21 anos. Todos os pacientes haviam sido submetidos a pesquisa molecular através de painel genético durante suas consultas ambulatoriais.

A mediana de idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico de todos os pacientes e no grupo composto somente por mulheres foi de 25 anos, variando entre 11 e 61 anos. Apenas um dos cinco homens estudados soube informar idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico (Caso X4, Quadro 6), que foi de 29 anos, recebendo o diagnóstico de LPF nove anos após notar a mudança no padrão de distribuição de gordura corporal. A mediana de idade de diagnóstico de LPF para todo o grupo foi de 41 anos, com variação de 19 a 68 anos; para o grupo de mulheres LPF foi 39 anos, variando de 19 a 65 anos, e para o grupo LPF masculino foi 59 anos, variando entre 29 a 68 anos. A mediana de tempo decorrido entre a autopercepção da alteração da distribuição corporal e o diagnóstico médico de LPF foi de 10 anos, variando entre zero e 42 anos. Sete participantes receberam o diagnóstico de LPF no mesmo ano em que houve a autopercepção do fenótipo.

A mediana de peso para o grupo geral foi de 66,9 kg e IMC foi de 27,17 kg/m<sup>2</sup>, este variando entre 18,3 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>. O percentual de indivíduos obesos do grupo foi de 35% (15) e 38% (16) tinham sobrepeso.

Quanto às medianas dos índices antropométricos cruciais ao diagnóstico de lipodistrofia, observamos: DC 11mm (4-55), FMR 1,46 (1,07-2,16), PAR 21,6% (10,3-29,3) e Köb 3,74 (0,84-14). Ao analisar somente as mulheres do grupo quanto às medianas dos parâmetros antropométricos definidores de lipodistrofia, notamos: PAR 21% (10,3-29,3) e Köb 3,9 (0,84-14). Já para o grupo masculino, examinamos as seguintes medianas: FMR 1,49 (1,23-1,68), PAR 24,3% (12,1-28,2) e Köb 3,9 (2,61-6). Não houve diferença da mediana entre dobra

cutânea da coxa entre todo o grupo ou nos grupos somente homens e com mulheres. A mediana de FMR foi a mesma para o grupo todo e o com mulheres.

As demais características clínicas e antropométricas são abordadas detalhadamente nas seções por grupo a seguir e podem ser analisadas nas Tabelas 1 e 2.

## 5.2 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 1 (LPF1)

Oito pacientes, todas do sexo feminino, foram classificadas como portadoras de LPF1 baseados no índice de Köb. A mediana de idade do grupo foi de 49,8 anos, variando entre 37 e 61 anos. O tempo de seguimento médio foi de 4,9 anos. Todas as participantes do grupo souberam referir a idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico, tendo mediana de 28,5 anos, variando entre 15 e 61 anos. A mediana de idade de diagnóstico de LPF foi de 48 anos, com variação de 29 a 61 anos. Já a mediana de tempo decorrido entre a autopercepção da alteração da distribuição corporal e o diagnóstico médico de LPF foi de 11,5 anos, variando entre zero e 33 anos. Duas pacientes (Casos K1 e K4, Quadro 4) receberam o diagnóstico de LPF no mesmo ano em que houve a autopercepção do fenótipo.

Quanto aos achados genéticos, uma paciente (Caso K8, Quadro 4), sem história de consanguinidade familiar, era portadora de duas mutações em heterozigose de significado patológico incerto nos genes *ABCA1* chr9:104.809.490 C>T (ENST00000374736) e *AGPAT2* chr9:136.677.075 C>CA (ENST00000371696). Outra doente (Caso K6, Quadro 4) referiu presença de consanguinidade parental (pais primos entre si), entretanto não foram observadas alterações genóticas em sua avaliação.

Dentre as alterações fenotípicas comumente observadas em indivíduos com LPF1, a lipoatrofia de MMII e o acúmulo de gordura centrípeta foram as mais prevalentes, estando presente em todas as pacientes. Apenas uma doente não apresentava sinal do duplo-queixo e outra não tinha lipoatrofia em membros superiores. Seis (75%) tinham acantose nigricante e metade apresentava giba.

A mediana de IMC foi de 29,41 kg/m<sup>2</sup> (22,19-37,75), sendo 4 (50%) portadores de obesidade. Ao analisar as medianas dos principais parâmetros antropométricos relacionados aos critérios diagnósticos para LPF, observamos: DC 13mm (6-31,5), FMR 1,43 (1,27-2,05), PAR 20% (10,3-26,5) e Köb 4,39 (3,48-7,9). A mediana de VAT (cm<sup>3</sup>) para o grupo foi 1817 (403-2363). Uma doente, que possuía IMC 37,6 kg/m<sup>2</sup>, teve DC de 23,5 mm (Caso K1, Quadro 4); todas as demais possuíam DC < 22mm.

Dentre as comorbidades apresentadas pelo grupo, 7 (88%) eram hipertensas, 2 (25%) tinham SOP e 3 (38%) possuíam EH leve, com mediana do escore Fib4 para o grupo de 0,87 (0,59-0,99). A média de HOMA-IR para os pacientes que não estavam sob insulino terapia (25%) foi 7,76 (3,46-12,07;  $\pm 6,08$ ).

Todas eram portadoras de DM, sendo o tempo de doença médio de 14,5 anos. O tempo médio entre a percepção do fenótipo lipodistrófico e o diagnóstico de diabetes foi de 2,13 anos. A maioria (75%) delas possuía DM mal controlado. A complicação do diabetes mais prevalente foi a PND com 4 (50%) acometidos, seguida por RD com 3 indivíduos (38%) e 2 (9,5%) com IC. Uma paciente (Caso K4, Quadro 4) era portadora de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e nefropatia diabética, concomitantemente. A mediana de CICr CKD-EPI foi 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (73,5-116,8) e de RA/C 3 mg/g (0,55-32,8). Nenhuma paciente era portadora de doença arterial obstrutiva periférica nem neuropatia autonômica cardiovascular. Quanto ao tratamento do diabetes, todas as pacientes utilizavam metformina, 4 (50%) pioglitazona, 1 (12%) gliclazida e 6 (75%) estavam sob insulino terapia. A dose média de unidades de insulina por quilograma (U/kg) foi de 1,43 (0,7-1,9;  $\pm 0,43$ ). A mediana de A1c para o grupo foi 9,2% (4,9-12).

No que tange à presença de dislipidemia, todas as pacientes eram portadoras de HDL baixo, tendo mediana de 35 mg/dL (22-49), e 88% (7) possuíam hipertrigliceridemia; sendo 43% com pico de triglicérides maior que 500 mg/dL. A média de idade do diagnóstico da dislipidemia foi de 40 anos. A mediana de TGL da amostra foi 330 mg/dL (156-9900). A média de idade do pico de TGL foi 46,5 anos. Duas (25%) pacientes eram portadoras de hipotireoidismo, estando a patologia controlada durante a avaliação de lípidos. Todas as pacientes utilizavam estatina e 2 (25%) usavam fibrato. Uma paciente (Caso K5, Quadro 4) referiu três episódios prévios de pancreatite relacionada à hipertrigliceridemia, sendo o primeiro logo após uma gestação, ainda em idade jovem, por volta dos 28 anos de idade.

A síntese das principais características clínicas e fenotípicas do grupo pode ser apreciada no Quadro 4.

### 5.3 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR COM GENÓTIPO POSITIVO (LPF+)

O maior grupo da amostra desta pesquisa é o de pacientes com genótipo positivo, totalizando 22 indivíduos. O tempo médio de seguimento foi de 5,2 anos. A idade mediana foi 41,5 anos, variando de 23 a 68 anos. Apenas três pacientes (Casos C1, C2 e F3, Quadro 5) referiram história de consanguinidade na família. Uma paciente era filha adotiva e não sabia detalhar acerca de sua ancestralidade. No seguimento ambulatorial destes indivíduos, é realizado o rastreio familiar em cascata em parentes de primeiro grau, com painel genético, como rotina ambulatorial em busca de novos pacientes com mutações relacionadas à LPF.

Seis pacientes do grupo não souberam referir a idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico. A mediana de idade de autopercepção fenotípica para o grupo foi 17,5 anos, variando entre 11 e 32 anos. Para aqueles considerados casos-índices de suas castas e que, por consequência, não foram submetidos ao rastreio familiar, o diagnóstico de lipodistrofia ocorreu com mediana de idade de 31,5 anos, variando entre 19 e 65 anos. Já para o grupo submetido ao rastreio familiar foi de 55,5 anos, variando entre 36 e 68 anos. Dos seis indivíduos diagnosticados através do rastreio familiar em cascata, apenas as três mulheres souberam referir a idade de autopercepção das mudanças corporais, com mediana de 22 anos, variando entre 17 e 32 anos. Os demais três pacientes diagnosticados através de rastreio eram do sexo masculino e nunca perceberam fenótipo sugestivo de lipodistrofia, conforme seus relatos.

A mediana de tempo entre a idade de autopercepção da alteração do padrão de distribuição de gordura corporal e o diagnóstico médico da LPF envolvendo todos os participantes foi de 11,5 anos, variando entre 5 e 42 anos. Ao analisar os indivíduos que não foram submetidos a rastreio, totalizando 13 pacientes, temos mediana de tempo de 11 anos desde a autopercepção relatada até o diagnóstico, variando entre 5 e 38 anos.

Dezenove (86%) eram portadores de LPF2, Síndrome de Dunnigan, sendo destes 15 (79%) mulheres e 4 (21%) homens, pertencendo a nove diferentes famílias. A média de idade foi de 45,5 anos e de tempo de seguimento foi de 5,3 anos. Dezesesseis (84%) indivíduos possuíam mutação no códon 582 do gene *LMNA* – chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300), sendo esta a mais comumente encontrada no estudo, seguida pela mutação no códon 482 do mesmo gene – chr1:156.136.984 p.Arg482Trp C>T (ENST00000368300); que estava presente em 3 pacientes da mesma família. Duas irmãs, filhas de pais consanguíneos, eram portadoras de mutação em homozigose no gene *LMNA*, ambas cursando com um fenótipo característico de LGC. Uma destas irmãs também é portadora de

mutação em heterozigose no gene *ABCA1* chr9:104.799.831 p.Ser1644Leu G>A (ENST00000374736).

Os heredogramas das famílias LPF+ estão representados nos Apêndices A à L.

Lipoatrofia de membros inferiores foi a alteração fenotípica mais comum nos portadores de LPF2, estando presente em 21 (95%) dos casos; seguida por acúmulo de gordura centrípeta, com 73% de acometidos. Onze (55%) dos pacientes possuíam sinal do duplo queixo e acantose, sendo um deles homem que apresentava ambas as particularidades. Nenhum dos 4 homens do grupo apresentou lipoatrofia em membros superiores, enquanto 10 (53%) das mulheres apresentaram. A giba foi observada em 45% (10) dos indivíduos, sendo um deles do sexo masculino. Durante as consultas, algumas mulheres LPF+ referiram espontaneamente sobre acúmulo de gordura em região pubiana. Entretanto, este parâmetro não foi explorado neste estudo. As duas pacientes com mutação do códon 482 do *LMNA* (Casos D1 e D3, Quadro 5) apresentaram ao exame clínico lipoatrofia do tecido mamário.

Três pacientes, todas mulheres, eram portadoras de mutação no gene *PPARG* chr3:12.416.770 p.Leu298Profs\*41 A>AC (ENST00000287820), caracterizando-se como portadoras de LPF3 e pertencentes a duas castas distintas. A média de idade entre elas foi de 38 anos. O tempo de seguimento ambulatorial médio foi 4,3 anos. Lipoatrofia de membros inferiores, acúmulo de gordura abdominal e acantose nigricans foram alterações fenotípicas encontradas em todas as portadoras de LPF3. Lipoatrofia de membros superiores foi observada em um caso (Caso L2, Quadro 5). As demais características (sinal do duplo queixo e giba) foram percebidas em duas pacientes.

Não foi possível analisar separadamente os subgrupos LPF2 e LPF3 quanto às demais características clínicas e comorbidades devido à pequena amostra de participantes com mutação no gene *PPARG*. Os resultados a seguir representam o grupo LPF+, incluindo juntamente LPF2 e LPF3.

A mediana de IMC foi de 25,3 (18,3-35,3), sendo 5 indivíduos obesos (23,1%). Quanto às medianas dos parâmetros antropométricos para o diagnóstico de LPF, observamos: DC 8mm (4-23,5), FMR 1,59 (1,07-2,16), PAR 20,7% (11,5-29,3) e Köb 5,58 (2,1-14,8). A mediana de VAT(cm<sup>3</sup>) para o grupo foi 1064 (162-2229). O indivíduo com DC 23,5 mm era do sexo masculino, possuía IMC 27,1, sendo o único a não preencher o critério diagnóstico para DC de todo o grupo (Caso I2, Quadro 5). Duas pacientes não atingiram o critério de FMR, sendo uma delas portadora de mutação em homozigose do códon 582 do gene *LMNA* (Caso C1, Quadro 5) e a outra em heterozigose para o mesmo gene (Caso G3, Quadro 5). Três pessoas

não atingiram o parâmetro de PAR, sendo uma delas portadora de obesidade grau 2 (Caso I1, Quadro 5), com IMC 35,1 kg/m<sup>2</sup>, apesar de ter FMR dentro do esperado para sua condição, que foi de 1,30. DC e FMR foram os critérios mais encontrados para o grupo, estando positivos para o diagnóstico de LPF em 20 (91%) indivíduos cada.

Metade dos participantes era hipertensa. Dez (45%) mulheres apresentavam SOP. Quinze (68%) apresentavam EH, sendo 9 (41%) deles leve, 5 (23%) moderada e 1 paciente havia realizado transplante hepático por DHGNA no ano de 2015 (Caso D3, Quadro 5). A mediana do escore Fib4 foi 0,83 (0,19-1,88) e do HOMA-IR 5,31 (0,39-49,34).

Quatro (18%) pacientes eram pré-diabéticos e 16 (73%) possuíam diabetes, com tempo médio de doença de 10,2 anos. O tempo médio entre a percepção do fenótipo lipodistrófico e o diagnóstico de diabetes foi de 11,7 anos, variando entre -4 e 35 anos. Duas pacientes (Casos C1 e C2, Quadro 5) tiveram primeiramente o diagnóstico de diabetes previamente à identificação do quadro lipodistrófico; sendo elas as únicas do grupo com mutação em homozigose do gene *LMNA*. Polineuropatia e nefropatia diabética foram as complicações mais prevalentes, acometendo 33% do grupo, seguidas por IC e DAOP. A mediana de ClCr e RAC foram, respectivamente, 115,45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (81,6-136,9) e 5,7 mg/g (0,54-150). Apenas um dos homens não tinha DM. Outro (Caso D2, Quadro 5), portador de mutação em códon 482 do gene *LMNA*, apresentava como complicações IC, DAOP, DAC, DE, DRC e PND. Os demais pacientes do sexo masculino não apresentaram complicações relacionadas ao DM. Das três mulheres LPF3, apenas uma apresentava PND, enquanto as demais não tinham agravamento do DM.

Quanto ao tratamento do diabetes, 14 (67%) indivíduos utilizavam metformina, 2 (9,5%) pioglitazona, 3 (14%) gliclazida e 6 (27%) insulina. Nenhuma paciente com LPF3 utilizava pioglitazona. Nenhum homem utilizava pioglitazona nem sulfoniureia. A dose média de insulina em UI/kg foi 1,71 (0,75-2,48; ± 0,62). Apenas um homem usava insulina (Caso D2, Quadro 5) na dose de 1,3 UI/kg. A mediana de A1c foi 7,2% (4,7-13,9). Três dos quatro indivíduos do sexo masculino possuíam A1c dentro do alvo. A dislipidemia esteve presente em 19 (86%) pacientes, sendo 17 (81%) com HDL baixo e 17 (81%) com hipertrigliceridemia. Quinze (68%) pessoas apresentavam os dois tipos de dislipidemia concomitantemente; dentre eles um homem e todas as mulheres LPF3. Os outros três homens não tiveram aumento de TGL. A média de idade do diagnóstico da dislipidemia foi de 37 anos. As medianas de HDL e TGL foram, respectivamente, 38,5 mg/dL (19-61) e 314,5 mg/dL (83-4523). Duas (9%) pacientes eram portadoras de hipotireoidismo, estando a patologia controlada durante a avaliação. A

média de idade do pico de TGL foi 43,6 anos. Dez (45%) pacientes faziam uso de estatina e três utilizavam fibrato; sendo duas delas as pacientes com mutação em homozigose do gene *LMNA*. Nenhum dos pacientes LPF+ apresentou pancreatite relacionada ao aumento de TGL.

As principais características clínicas e fenotípicas do grupo LPF+ podem ser analisadas no Quadro 5.

#### 5.4 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR SUBTIPO INDETERMINADO (LPFX)

Doze indivíduos foram classificados como LPFX, sendo 1 do sexo masculino. Foram adotados como critérios de seleção para este grupo: ausência de mutação nos genes relacionados à LPF, índice de Köb < 3,477 e presença de pelo menos um dos critérios antropométricos sugestivos para LPF; sendo eles DC, FMR ou PAR. A mediana de idade do grupo foi de 45,5 anos, variando entre 29 e 62 anos. O tempo de seguimento médio foi 6,7 anos. Todos os participantes do grupo souberam referir a idade de autopercepção do fenótipo lipodistrófico, tendo mediana de 30,5 anos, variando entre 20 e 56 anos. A mediana de idade de diagnóstico de LPF foi de 39,5 anos, com variação de 29 a 56 anos. Já a mediana de tempo decorrido entre a autopercepção da alteração da distribuição corporal e o diagnóstico médico de LPF foi de 6,5 anos, variando entre zero e 18 anos. Duas pacientes (Casos X2 e X8, Quadro 6) receberam o diagnóstico de LPF no mesmo ano em que houve a autopercepção do fenótipo.

Desse grupo, duas pacientes (Casos X11 e X12, Quadro 6) eram portadoras de mutação em heterozigose do gene *LPL* (*LPL* chr8:19.962.134 p.Glu448Lys ENST00000650287 G>A e *LPL* chr8:19.956.018 p.Asn318Ser ENST00000650287 A>G, respectivamente), de significado patológico incerto, sendo a primeira delas com história de consanguinidade na família. Quanto à presença do fenótipo lipodistrófico, a alteração mais comumente encontrada no grupo foi acúmulo de gordura abdominal, presente em todos os pacientes, seguida por sinal do duplo-queixo (92%), acantose nigricante (83%), lipoatrofia em MMII (75%), giba (75%) e lipoatrofia em MMSS (33%).

A mediana de IMC 29,8 kg/m<sup>2</sup> (22,19-37,75), sendo 6 (50%) com obesidade, 5 (42%) com sobrepeso e 1 (8%) eutrófico. Sobre os parâmetros relacionados ao diagnóstico de LPF, notamos: DC 13mm (6-31,5), FMR 1,34 (1,2-1,98), PAR 23,9% (14,3-28,8) e Köb 2,07 (0,84-3,17). A mediana de VAT (cm<sup>3</sup>) para o grupo foi 1196 (606-2178). O FMR foi ≥ 1,2 em todos as pessoas do grupo. O homem do grupo (Caso X4, Quadro 6) tinha IMC 39,9 kg/m<sup>2</sup> e



não apresentou lipoatrofia em membros, tendo DC 28 mm, porém com FMR 1,56 e PAR 24,3%; aventando-se a hipótese de lipomatose para este indivíduo.

Em relação às morbidades apresentadas, 8 (67%) tinham HAS, 1 (8%) tinha SOP e 8 com EH, sendo 5 (42%) EH moderada e 2 (25%) severa. A mediana de Fib4 foi 0,81 (0,42-2,24). O HOMA-IR teve média de 4,65, sendo possível de ser calculado em apenas dois indivíduos que não utilizavam insulina no grupo.

O paciente do sexo masculino era portador de pré-DM, enquanto todas as outras participantes do grupo (11) tinham DM. A média de tempo de diabetes foi 17 anos, variando de 4 a 38 anos. O tempo médio entre a percepção do fenótipo lipodistrófico e o diagnóstico de diabetes foi de -2,83 anos, numa faixa entre -38 a 13 anos. Polineuropatia diabética estava presente em 9 (75%) participantes, sendo a complicação do diabetes mais prevalente do grupo. As demais complicações, em ordem de prevalência, foram: DAC (42%), IC (33%), RD (33%), DRC (17%), DAOP (8%) e NAC (8%). Nenhum paciente apresentou DE. A mediana de ClCr CKD-EPI foi 106 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (62-118) e de RA/C 1,55 mg/g (0,28-574).

Todos os pacientes utilizavam metformina, 2 (17%) pioglitazona, 2 (17%) gliclazida e 10 (83%) estavam sob insulino-terapia. A dose média de insulina foi de 1,35 U/kg (0,2-2,1; ± 0,61). A mediana de A1c foi 8,5% (6,1-11,9). Uma das pacientes tinha A1c 9,6% e recusava o uso de insulina (Caso X8, Quadro 6).

Quanto às alterações lipídicas, todos os pacientes eram portadores de HDL baixo, tendo mediana de 32,5 mg/dL (23-39), e 11 (83%) possuíam hipertrigliceridemia; sendo 4 (33%) com pico de TGL maior que 500 mg/dL. A média de idade do diagnóstico da dislipidemia foi de 37 anos. A mediana de TGL da amostra foi 328 mg/dL (108-5745). A média de idade do pico de TGL foi 42 anos. Quatro (33%) indivíduos apresentavam HDL baixo e aumentos de TGL concomitantemente. Duas (17%) pacientes eram portadoras de hipotireoidismo, estando a patologia controlada durante a avaliação. Dez (83%) pessoas utilizavam estatina e 5 (42%) fibrato. Três indivíduos tiveram episódios de pancreatite por altos níveis de TGL ao longo da vida. Não houve registro de pancreatite nos dois casos com mutação em heterozigose do gene *LPL*, a despeito da hipertrigliceridemia apresentada.

O resumo das principais características clínicas e fenotípicas do grupo pode ser analisado no Quadro 6.

## 5.5 Grupo controle

Foram selecionados 84 controles saudáveis para fim de comparação entre os parâmetros antropométricos dos pacientes portadores de LPF. Os pacientes foram pareados quanto a sexo, idade e IMC, numa proporção de 2 controles para 1 doente; totalizando 10 homens e 74 mulheres. A adequabilidade da amostra para os parâmetros selecionados foi evidenciada nas comparações entre os valores de p (Tabela 1). A mediana de idade foi de 45 anos, variando de 15 a 65 anos. Já a de peso foi de 66 kg; enquanto a de IMC foi de 26,4 kg/m<sup>2</sup>, variando entre 18 e 38,8 kg/m<sup>2</sup>. O percentual de indivíduos obesos do grupo foi de 25% e 42% tinham sobrepeso. A mediana de VAT (cm<sup>3</sup>) foi de 712 (18-3016). Quanto às medianas dos índices antropométricos cruciais ao diagnóstico de lipodistrofia, observamos: DC 32mm (6-61), FMR 1,04 (0,65-1,8), PAR 34,6% (8-50) e Köb 1,25 (0,5-5,83). Ao analisar o grupo somente com mulheres, não houve diferença da mediana dos parâmetros supracitados. Para o grupo masculino, obtivemos as seguintes medianas: FMR 1,37 (1,17-1,52) e PAR 28% (26-31).

Todos os dados estão resumidos na Tabela 1.

Quadro 4 - Resumo das características clínicas e genóticas de pacientes portadores de LPF1 (Köbberling).

Caso, Idade, Gênero	Genótipo	Lipoatrofia	Acúmulo de gordura	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tratamento atual do diabetes	A1c (%)	SOP	Comorbidades e complicações	Dislipidemia	Pico de TGL (mg/dL)	Tratamento atual da dislipidemia
K1, 37, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	37,7	MTF, PIO, GLI, INS (1,2)	10,0	Sim	HAS	↓HDL, ↑TGL	382	ATO
K2, 54, F	Negativo	MMSS, MMII	G, ABD	25,9	MTF, PIO, INS (1,9)	11,8	Menopausa	HAS, RD, PND	↓HDL, ↑TGL	540	ROS, EZE
K3, 54, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, ABD	28,0	MTF, INS (1,48)	9,0	Menopausa	HAS, EH leve, RD, IC	↓HDL, ↑TGL	345	SIN, CIP
K4, 61, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	30,6	MTF, INS (1,77)	7,6	Menopausa	HAS, RD, PND, DAC, IC, DRC	↓HDL, ↑TGL	191	ATO
K5, 44, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	30,0	MTF, PIO, INS (1,55)	12,0	Sim	HAS, EH leve, PND	↓HDL, ↑TGL	9900	ROS, EZE, CIP
K6, 42, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, ABD	22,1	MTF	4,9	Não	HAS	↓HDL, ↑TGL	263	SIN
K7, 55, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, ABD	28,8	MTF	7,2	Menopausa	EH leve	↓HDL	156	SIN
K8*, 52, F	<i>AGPAT2</i> chr9:136.677.075 C>CA (ENST00000371696); <i>ABCA1</i> chr9:104.809.490 C>T (ENST00000374736)	MMII	DQ, ABD	31,5	MTF, PIO, INS (0,7)	9,4	Menopausa	HAS, PND	↓HDL, ↑TGL	315	ATO

Fonte: Elaborado pelo autor.

\* Mutação em heterozigose para genes *AGPAT2* e *ABCA1*.

Notas: ABD, abdominal; ATO, atorvastatina; CIP, ciprofibrato; DAC, doença arterial coronariana; DAOP, doença arterial obstrutiva periférica; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; DQ, duplo-queixo; EH, esteatose hepática; EZE, ezetimiba; F, feminino; G, giba; GLI, gliclazida; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; IC, insuficiência cardíaca; INS, insulina; M, masculino; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; MTF, metformina; PIO, pioglitazona; PND, polineuropatia diabética; RD, retinopatia diabética; ROS, rosuvastatina; SIN, sinvastatina; TGL, triglicerídeos.

Quadro 5 - Resumo das características clínicas e genótípicas de pacientes portadores de LPF2 (Dunnigan) e LPF3 (PPARG).

(Continua)

Caso, Idade, Gênero	Genótipo	Lipoatrofia	Acúmulo de gordura	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tratamento atual do diabetes	A1c (%)	SOP	Comorbidades e complicações	Dislipidemia	Pico de TGL (mg/dL)	Tratamento atual da dislipidemia
A1, 25, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, G	25,6	MTF (Pré-DM)	5,2	Sim	Não	Não	83	Não
B1, 53, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	DQ, G, ABD	28,06	MTF, PIO, INS (2,48)	9,6	Sim	HAS, EH leve, RD, PND	↓HDL	392	ATO
B2, 58, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	G, ABD	27,3	MTF, PIO, GLI&	13,9	Menopausa	HAS	↑TGL	307	Não
C1, 29, F *	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	Não	19,0	MTF, PIO, INS (1,83)	8,1	Sim	EH moderada, NAC	↓HDL, ↑TGL	4459	ATO, CIP
C2, 31, F **	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300); <i>ABCA1</i> chr9:104.799.831 p.Ser1644Leu G>A (ENST00000374736)	MMSS, MMII	DQ, ABD	20,3	MTF, PIO	6,8	Não	EH leve, PND	↓HDL, ↑TGL	1264	CIP
D1, 33, F	<i>LMNA</i> chr1:156.136.984 p.Arg482Trp C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, ABD	23,6	MTF, PIO	8,8	Sim	EH leve, PND	↓HDL, ↑TGL	245	ATO
D2, 64, M	<i>LMNA</i> chr1:156.136.984 p.Arg482Trp C>T (ENST00000368300)	MMII	DQ, G, ABD	36,1	INS (1,3)	9,1	M	HAS, EH leve, DAC, IC, DAOP, DRC, PND, DE	↓HDL, ↑TGL	893	ATO, CIP

Quadro 5 - Resumo das características clínicas e genóticas de pacientes portadores de LPF2 (Dunnigan) e LPF3 (PPARG).

(Continuação)

Caso, Idade, Gênero	Genótipo	Lipoatrofia	Acúmulo de gordura	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tratamento atual do diabetes	A1c (%)	SOP	Comorbidades e complicações	Dislipidemia	Pico de TGL (mg/dL)	Tratamento atual da dislipidemia
D3, 67, F	<i>LMNA</i> chr1:156.136.984 p.Arg482Trp C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	ABD	22,9	MTF, GLI	6,3	Menopausa	HAS, TX hepático por DHGNA, DAOP, DRC, RD, PND	↓HDL	248	SIN
E1, 52, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	ABD	24,5	MTF (Pré-DM)	5,7	Não	HAS, EH leve, DAC, NAC	↓HDL, ↑TGL	379	ATO
E2, 52, M	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	Não	22,8	Não (Pré-DM)	5,7	M	Não	Não	124	Não
F1, 33, F	<i>LMNA</i> chr1:156.108.324 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	DQ, G, ABD	32,3	INS (0,75)	8,5	Sim	EH leve	↑TGL	100	Não
F2, 30, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	DQ, G, ABD	31,6	MTF (Pré-DM)	5,1	Sim	Não	↓HDL, ↑TGL	193	Não
F3, 42, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	30,9	Não (DM recém-diagnosticado)	9,6	Sim	Não	↓HDL, ↑TGL	185	SIN
G1, 57, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, ABD	23,1	MTF	6,3	Menopausa	HAS, EH leve, IC, DRC	↓HDL, ↑TGL	471	ATO
G2, 62, M	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	Não	ABD	19,3	MTF	4,9	M	Não	↓HDL	123	SIN

Quadro 5 - Resumo das características clínicas e genóticas de pacientes portadores de LPF2 (tipo Dunnigan) e LPF3 (PPARG).

(Conclusão)

Caso, Idade, Gênero	Genótipo	Lipoatrofia	Acúmulo de gordura	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tratamento atual do diabetes	A1c (%)	SOP	Comorbidades e complicações	Dislipidemia	Pico de TGL (mg/dL)	Tratamento atual da dislipidemia
G3, 59, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	28,8	MTF, INS (0,75)	7,9	Menopausa	Não	↓HDL,↑TGL	254	SIN
H1, 32, F	<i>LMNA</i> chr1:156.108.324 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	25,5	MTF, PIO, GLIC	8	Sim	EH leve	↓HDL,↑TGL	4523	ATO, EZE, CIP
I1, 23, F	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	DQ, G, ABD	35,2	MTF (Pré-DM)	5,8	Sim	Não	↓HDL,↑TGL	254	Não
I2, 68, M	<i>LMNA</i> chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)	MMII	ABD	27,1	MTF	5,3	M	HAS, EH leve	Não	144	Não
J1, 41, F	<i>PPARG</i> chr3:12.416.770 p.Leu298Profs*41 A>AC (ENST00000287820)	MMII	ABD	20,1	MTF, INS (2,21)	10,2	Sim	PND	↓HDL,↑TGL	816	Não
L1, 38, F	<i>PPARG</i> chr3:12.416.770 p.Leu298Profs*41 A>AC (ENST00000287820)	MMII	DQ, G, ABD	26,0	MTF, PIO, GLI, ALO, INS (1,7)	8,9	Sim	HAS	↓HDL,↑TGL	218	ROS
L2, 36, F	<i>PPARG</i> chr3:12.416.770 p.Leu298Profs*41 A>AC (ENST00000287820)	MMSS, MMII	DQ, ABD	23,5	MTF (Pré-DM)	5,7	Não	Não	↓HDL,↑TGL	511	GEM

Fonte: Elaborado pelo autor.

\* Mutação em homozigose do gene *LMNA*. † Mutação em homozigose do gene *ABCA1*. & Não aceita insulinoaterapia.

# Os números entre parênteses representam a quantidade de unidades de insulina por quilograma de peso.

Notas: ABD, abdominal; ALO, alogliptina; ATO, atorvastatina; CIP, ciprofibrato; DAC, doença arterial coronariana; DAOP, doença arterial obstrutiva periférica; DE, disfunção erétil; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; DQ, duplo-queixo; EH, esteatose hepática; EZE, ezetimiba; F, feminino; G, giba; GEM, gemfibrozila; GLI, gliclazida; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; IC, insuficiência cardíaca; INS, insulina; M, masculino; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; MTF, metformina; NAC, neuropatia autonômica cardiovascular; PIO, pioglitazona; PND, polineuropatia diabética; RD, retinopatia diabética; ROS, rosuvastatina; SIN, sinvastatina; TGL, triglicerídeos; TX, transplante.

Quadro 6 - Resumo das características clínicas e genóticas de pacientes portadores de LPFX.

Caso, Idade, Gênero	Genótipo	Lipoatrofia	Acúmulo de gordura	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tratamento atual do diabetes	A1c (%)	SOP	Comorbidades e complicações	Dislipidemia	Pico de TGL (mg/dL)	Tratamento atual da dislipidemia
X1, 59, F	Negativo	MMSS, MMII	ABD	26,4	MTF, PIO, GLI, INS (2,09)	10,0	Sim	HAS, EH grave, PND, DAC, IC	↓HDL, ↑TGL	1075	ATO, CIP
X2, 40, F	Negativo	MMII	DQ, G, ABD	26,0	MTF, INS (1,1)	11,9	Menopausa	EH moderada, PND	↓HDL, ↑TGL	5745	ATO, CIP
X3, 55, F	Negativo	MMII	DQ, G, ABD	39,7	MTF, INS (1,88)	9,0	Não	HAS, EH moderada, RD, PND, IC	↓HDL, ↑TGL	172	ATO, CIP
X4, 29, F	Negativo	MMSS	DQ, G, ABD	39,9	MTF (Pré-DM)	6,1	Menopausa	HAS, EH moderada	↓HDL, ↑TGL	191	Não
X5, 40, M	Negativo	MMII	DQ, G, ABD	31,5	MTF, GLI, INS (0,2)	7,6	M	Não	↓HDL	108	ATO
X6, 42, F	Negativo	MMII	DQ, G, ABD	26,2	MTF, INS (2,04)	9,2	Sim	EH moderada, PND, DAC, IC	↓HDL, ↑TGL	1869	ATO, EZE, CIP
X7, 62, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	30,9	MTF, PIO, DAP, INS (1,0)	6,7	Não	HAS, EH grave, PND, NAC, DAC, IC	↓HDL, ↑TGL	336	ATO
X8, 56, F	Negativo	MMII	DQ, ABD	21,6	MTF, GLI <sup>&amp;</sup>	9,6	Menopausa	PND, DAC	↓HDL, ↑TGL	266	CIP
X9, 49, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, ABD	28,8	MTF, INS (0,84)	8,0	Menopausa	HAS, RD, DAC, DRC	↓HDL, ↑TGL	334	ROS, EZE
X10, 39, F	Negativo	MMSS, MMII	DQ, G, ABD	33,2	MTF, INS (1,85)	6,5	Não	HAS, EH leve, RD, PND	↓HDL, ↑TGL	162	ATO
X11, 40, F *	<i>LPL</i> chr8:19.962.134 p.Glu448Lys ENST00000650287 G>A	Não	DQ, G, ABD	26,7	MTF, INS (1,2)	7,1	Não	HAS, EH leve, PND	↓HDL, ↑TGL	321	ATO
X12, 60, F *	<i>LPL</i> chr8:19.956.018 p.Asn318Ser ENST00000650287 A>G	MMSS	DQ, G, ABD	35,5	MTF, EMP, INS (1,28)	9,7	Menopausa	HAS, EH leve, RD, PND, DRC	↓HDL, ↑TGL	1872	ATO

Fonte: Elaborado pelo autor; \* Mutação em heterozigose para gene LPL. & Não aceita insulino-terapia. Notas: ABD, abdominal; ATO, atorvastatina; CIP, ciprofibrato; DAC, doença arterial coronariana; DAP, dapagliflozina; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; DQ, duplo-queixo; EH, esteatose hepática; EMP, empagliflozina; EZE, ezetimiba; F, feminino; G, giba; GLI, gliclazida; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; IC, insuficiência cardíaca; INS, insulina; M, masculino; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; MTF, metformina; PIO, pioglitazona; PND, polineuropatia diabética; RD, retinopatia diabética; ROS, rosuvastatina; SIN, sinvastatina; TGL, triglicédeos.

## 5.6 ANÁLISES COMPARATIVAS ENTRE OS GRUPOS

As análises comparativas das características clínicas e antropométricas podem ser apreciadas nas Tabelas 1 e 2. A maioria dos pacientes estudados foi do sexo feminino, sendo o grupo LPF1 composto exclusivamente por mulheres. Os demais, LPF+ e LPFX, tinham 4 e 1 homem, respectivamente. A maior mediana de idade foi observada no LPF1, estando os demais com medidas próximas entre si. O tempo de seguimento foi menor para aqueles com genótipo positivo. Consanguinidade esteve presente em todos os grupos, sendo mais comum em LPF+ (23%).

A mediana da idade de autopercepção da alteração da gordura corporal foi menor em LPF+ que nos demais ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa do valor de  $p$  ao comparar os três grupos quanto ao tempo decorrido entre a autopercepção do fenótipo lipodistrófico e o diagnóstico de lipodistrofia ( $p 0,13$ ). Entretanto, o grupo LPFX foi o que teve a menor mediana para este último parâmetro, com 6,5 anos, quando comparado a LPF+ (11 anos) e LPF1 (11,5 anos). Lipoatrofia de membros inferiores e acúmulo de gordura abdominal foram, em ordem de prevalência, as características mais comuns entre os grupos LPF+ e LPF1. Presença de duplo queixo e acúmulo abdominal figuraram como as características mais prevalentes em LPFX. Lipoatrofia de membros superiores esteve presente em 88% de LPF1 e em menor frequência nos outros grupos. Já a acantose nigricante foi encontrada em aproximadamente três quartos de todos os grupos.

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle, LPF+ e LPF1 quanto ao IMC. O mesmo não foi retratado ao comparar controles e LPFX. A mediana de IMC entre os grupos se manteve na faixa de sobrepeso ( $p 0,05$ ). Os indivíduos mais magros pertenciam ao grupo LPF+, enquanto LPF1 e LPFX possuíam mediana mais próxima da obesidade grau 1, com 29,4 e 29,8, respectivamente. Tal fato corrobora a presença de 50% de obesos em cada um destes dois grupos.

Dentre os principais parâmetros definidores do diagnóstico de LPF, observou-se correlação estatística na análise entre todos os grupos para índice de Köb, DC e FMR ( $p < 0,001$ ). Ao comparar controles *versus* LPF+ e controles *versus* LPF1 para os mesmos parâmetros supracitados, encontrou-se  $p < 0,001$ . Entretanto, observou-se  $p 0,06$  na comparação de DC entre



LPFX e controles. Na análise entre grupo controle e LPFX obteve-se  $p$  significativamente estatístico somente para FMR.

Ao correlacionarmos os critérios diagnósticos entre os grupos, observamos que houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre LPF1 e LPFX para o índice de K $\ddot{o}$ b ( $p$  0,014). Entretanto, ao analisarmos os componentes deste índice, há diferença estatística para estes dois grupos apenas para o DP ( $p$  0,008). Quanto à DC, o grupo LPFX foi diferente dos demais grupos, obtendo-se valor de  $p$  <0,001 na comparação com LPF+ e  $p$  <0,033 ao compararmos com LPF1. No que condiz ao PGP e ao FMR, a confrontação entre LPF+ e LPFX mostrou valor de  $p$  0,002 e  $p$  0,043, respectivamente. O único parâmetro que mostrou semelhança entre os subtipos de LPF foi o PAR, com  $p$  >0,9 em todas as comparações.

VAT (cm<sup>3</sup>), percentual de gordura corporal total e percentual de gordura das pernas (PGP) tiveram relevância estatística nas comparações entre controle versus LPF1, LPF+ e LPFX. Portanto, indivíduos portadores de LPF tiveram menor acúmulo de gordura em MMII que controles. Em contrapartida, os mesmos apresentaram maior acúmulo de gordura total e visceral que os controle saudáveis. Houve diferença estatisticamente significativa na comparação de VAT (cm<sup>3</sup>) entre LPF+ e LPF1.

A SOP foi mais prevalente em LPF+ (45%), entretanto não se pôde avaliar a condição em mais da metade das mulheres dos outros dois grupos. HAS esteve presente em pelo menos 50% de todos os indivíduos, sendo LPF1 o grupo com maior percentual de hipertensos (88%). EH leve e moderada foram achados comuns em LPF+ (69%), enquanto LPFX apresentou EH moderada e severa em 67% dos casos. Apenas 1 doente, com mutação tipo *LMNA* no códon 482, realizou transplante hepático por DHGNA. Trinta e oito por cento de LP1 tiveram EH leve e não foi registrado maior grau de deposição hepática de gordura nestes pacientes. Apesar dos grupos LPF+ e LPFX terem maior prevalência de DHGNA, a mediana de Fib4 para os grupos teve valores próximos entre si ( $p$  0,954); sugerindo baixo risco de fibrose hepática grave.

LPF1 e LPFX tinham maior percentual de indivíduos com DM e com maior mediana de tempo de DM que LPF+. O tempo entre a percepção do fenótipo de LPF e o aparecimento de DM foi relevante na comparação entre todos os participantes ( $p$  0,004), entre LPF+ e LPF1 ( $p$  0,017), bem como entre LPF+ e LPFX ( $p$  0,001). Pré-diabetes e DM foram essenciais para a suspeição diagnóstica de LPF nos grupos LPF1 e LPFX. PND foi a complicação mais comum entre todos os grupos, seguida por DAC e RD naqueles com genótipo negativo, e por DRC e RD

em LPF+. Houve significância estatística ao comparar os quesitos DAC entre todos os grupos (p 0,025) e entre LPF+ e LPFX (p 0,006). Os achados correlacionando ClCr CKD-EPI também foram relevantes entre todos os grupos (p 0,009) e perante LPF+ e LPFX (p 0,025).

Ao analisar o quesito tratamento do DM entre todos os grupos, o uso de metformina e de pioglitazona possuíram p 0,019 e 0,049, respectivamente. A dose de insulina foi maior para os portadores de LPF+ que para os demais grupos, com mediana de 1,77 U/Kg (p 0,540). Já a mediana de HOMA-IR foi maior no grupo LPF1. A mediana de A1c foi menor para LPF+ quando se compara aos demais grupos (p 0,141), tanto na avaliação de todos os casos LPF+ (7,3%), como apenas entre aqueles com DM (8,35%).

A mediana de idade de diagnóstico da dislipidemia foi menor para LPF+ (p 0,704). As medianas de valor de HDL e pico de TGL foram semelhantes entre os grupos. Houve relevância estatística ao analisar o uso de estatina entre todos os grupos (p 0,015), entre LPF+ e LPF1 (p 0,007), tal qual LPF+ e LPFX (0,036). Episódios prévios de pancreatite também tiveram significância entre todos os grupos (p 0,038) e entre LPF+ e LPFX (p 0,018).

Tabela 1 – Comparação de medidas antropométricas e por DXA entre os diferentes tipos de LPF entre si e com controles saudáveis.

Variáveis	N	Total <sup>1</sup>	GRUPO				Valor p <sup>2</sup>	Controle vs. LPF+	Controle vs. LPF1	Controle vs. LPFX	LPF+ vs. LPF1	LPF+ vs. LPFX	LPF1 vs. LPFX
			Controle N=84 <sup>1</sup>	LPF+, N=22 <sup>1</sup>	LPF1, N=8 <sup>1</sup>	LPFX, N=12 <sup>1</sup>							
Idade (anos)	126	45 ± 12 (45)	44 ± 12 (45)	45 ± 15 (42)	50 ± 8 (53)	48 ± 11 (46)	0.541						
Peso (kg)	126	69 ± 14 (66)	69 ± 14 (66)	64 ± 14 (62)	74 ± 11 (74)	76 ± 20 (69)	0.053						
Altura (m)	126	1.59 ± 0.08 (1.59)	1.60 ± 0.08 (1.60)	1.56 ± 0.10 (1.55)	1.59 ± 0.04 (1.59)	1.57 ± 0.08 (1.55)	0.114						
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	126	27.3 ± 4.8 (26.6)	26.9 ± 4.5 (26.4)	26.1 ± 4.7 (25.3)	29.4 ± 4.5 (29.4)	30.5 ± 5.7 (29.8)	0.050						
DCSE (mm)	126	28 ± 12 (28)	26 ± 9 (25)	30 ± 15 (30)	41 ± 11 (40)	37 ± 15 (34)	<b>&lt;0.001</b>	0.085	<0.001	0.001	0.023	0.10	0.4
DP (mm)	70	14 ± 9 (11)	20 ± 9 (19)	6 ± 4 (6)	9 ± 4 (8)	17 ± 5 (18)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	0.2	0.3	<0.001	0.008
Índice de Köb	70	3.47 ± 3.10 (2.50)	1.48 ± 1.09 (1.25)	6.22 ± 3.75 (5.58)	4.84 ± 1.42 (4.39)	2.18 ± 0.76 (2.07)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	0.4	0.15	<0.001	0.014
DC (mm)	126	26 ± 14 (25)	31 ± 12 (32)	9 ± 5 (8)	15 ± 8 (13)	25 ± 11 (23)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	0.060	0.2	<0.001	0.033
PG total (%)	126	43 ± 17 (39)	39 ± 7 (39)	29 ± 8 (31)	74 ± 11 (74)	74 ± 23 (69)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	>0.9
PG pernas (%)	126	34 ± 10 (35)	38 ± 8 (38)	22 ± 7 (20)	28 ± 7 (29)	31 ± 7 (28)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	0.003	0.074	0.002	0.4
PG tronco (%)	126	39 ± 8 (41)	40 ± 8 (41)	34 ± 9 (37)	42 ± 8 (42)	42 ± 7 (42)	<b>0.005</b>	<0.001	0.5	0.5	0.012	0.004	>0.9
FMR	126	1.23 ± 0.32 (1.17)	1.08 ± 0.23 (1.04)	1.57 ± 0.31 (1.59)	1.56 ± 0.29 (1.43)	1.38 ± 0.22 (1.35)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	>0.9	0.043	0.12
PAR (%)	126	0.83 ± 4.22 (0.29)	1.13 ± 5.15 (0.35)	0.21 ± 0.05 (0.21)	0.20 ± 0.05 (0.20)	0.23 ± 0.04 (0.24)	<b>&lt;0.001</b>	<0.001	<0.001	<0.001	>0.9	0.231	0.286
VAT (cm <sup>3</sup> )	122	996 ± 635 (912)	825 ± 565 (712)	1208 ± 662 (1128)	1698 ± 634 (1718)	1324 ± 525 (1196)	<b>&lt;0.001</b>	0.007	<0.001	0.009	0.045	0.6	0.2

<sup>1</sup>Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%) <sup>2</sup>Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

Fonte: Elaborado pelo autor.

Notas: DC, dobra cutânea da coxa; DCSE, dobra cutânea subescapular; DP, dobra cutânea da panturrilha; FMR, razão de percentual de gordura de tronco / membros inferiores; PAR, razão de massa de gordura de membros inferiores / massa gorda total; PG, percentual de gordura; VAT, visceral adipose tissue.

Tabela 2 – Comparação de características clínicas e complicações metabólicas entre LPF.

(Continua)

Variáveis	N	GRUPO				Valor p <sup>2</sup>	LPF+ vs. LPF1	LPF+ vs. LPFX	LPF1 vs. LPFX
		Total <sup>1</sup>	LPF+, N = 22 <sup>1</sup>	LPF1, N = 8 <sup>1</sup>	LPFX, N = 12 <sup>1</sup>				
Tempo de seguimento (anos)	42	5.6 ± 6.2 (2.0)	5.2 ± 6.7 (2.0)	4.9 ± 4.7 (3.5)	6.8 ± 6.4 (3.5)	0.669			
Consanguinidade	42	7 (17%)	5 (23%)	1 (12%)	1 (8.3%)	0.768			
Idade de alteração de gordura (anos)	36	28 ± 12 (25)	20 ± 6 (17.5)	33 ± 16 (28)	35 ± 11 (30)	<b>&lt;0.001</b>	0.005	<0.001	0.8
Idade do diagnóstico de LPF (anos)	42	42.2 ± 13.2 (41)	41.2 ± 16 (36)	46.2 ± 10.3 (48)	39.5 ± 8.7 (39.5)	0.628			
Tempo entre alteração de gordura e o diagnóstico (anos)	36	12.3 ± 11.8 (10)	13.2 ± 12.4 (11)	13 ± 12.8 (11.5)	6.7 ± 6.6 (6.5)	0.130			
Lipoatrofia MMSS	42	22 (52%)	11 (50%)	7 (88%)	4 (33%)	0.058			
Lipoatrofia MMII	42	38 (90%)	21 (95%)	8 (100%)	9 (75%)	0.098			
Duplo queixo	42	32 (76%)	14 (64%)	7 (88%)	11 (92%)	0.148			
Giba	42	24 (57%)	11 (50%)	4 (50%)	9 (75%)	0.349			
Acúmulo abdominal	42	39 (93%)	19 (86%)	8 (100%)	12 (100%)	0.414			
Acantose	42	32 (76%)	16 (73%)	6 (75%)	10 (83%)	0.890			
SOP	42					0.180			
Presente		13 (31%)	10 (45%)	2 (25%)	1 (8.3%)				
Ausente		10 (24%)	5 (23%)	1 (12%)	4 (33%)				
Não se aplica		19 (45%)	7 (32%)	5 (62%)	7 (58%)				
HAS	42	26 (62%)	11 (50%)	7 (88%)	8 (67%)	0.158			
Esteatose	42					0.079			
Leve		12 (29%)	9 (41%)	3 (38%)	0 (0%)				
Moderada		10 (24%)	5 (23%)	0 (0%)	5 (42%)				
Grave		3 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)				
Transplante (DGNHA)		1 (2.4%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)				
Ausente		9 (21%)	4 (18%)	4 (50%)	1 (8.3%)				
Não avaliado		7 (17%)	3 (14%)	1 (12%)	3 (25%)				

Tabela 2 – Comparação de características clínicas e complicações metabólicas entre LPF.

(Continuação)

Variáveis	N	GRUPO				Valor p <sup>2</sup>	LPF+ vs. LPF1	LPF+ vs. LPFX	LPF1 vs. LPFX
		Total <sup>1</sup>	LPF+, N = 22 <sup>1</sup>	LPF1, N = 8 <sup>1</sup>	LPFX, N = 12 <sup>1</sup>				
TGO	41	33 ± 26 (25)	37 ± 27 (28)	23 ± 9 (20)	32 ± 31 (24)	0.289			
TGP	41	42 ± 35 (27)	48 ± 42 (29)	32 ± 21 (22)	36 ± 27 (26)	0.492			
Plaquetas	40	273 ± 69 (268)	283 ± 83 (272)	258 ± 51 (256)	267 ± 55 (270)	0.764			
Fib4	40	0.89 ± 0.42 (0.84)	0.88 ± 0.44 (0.83)	0.81 ± 0.14 (0.87)	0.96 ± 0.52 (0.82)	0.954			
DM	42					0.573			
Presente		35 (83%)	16 (73%)	8 (100%)	11 (92%)				
Ausente		2 (4.8%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)				
Pré-diabetes		5 (12%)	4 (18%)	0 (0%)	1 (8.3%)				
Tempo de DM	36	13 ± 10 (10)	10 ± 11 (8)	14 ± 7 (14)	17 ± 10 (18)	0.064			
Tempo entre alteração fenotípica vs. DM (anos)	37	9 ± 21 (9)	22 ± 21 (12)	2 ± 16 (1)	-3 ± 14 (0)	<b>0.004</b>	0.017	0.001	0.6
Retinopatia	41					0.560			
Presente		10 (24%)	3 (14%)	3 (38%)	4 (33%)				
Ausente		28 (68%)	16 (76%)	5 (62%)	7 (58%)				
Não avaliado		3 (7.3%)	2 (9.5%)	0 (0%)	1 (8.3%)				
DRC	38	9 (24%)	6 (33%)	1 (12%)	2 (17%)	0.420			
CLCr CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	39	106 ± 15 (107)	113 ± 13 (115)	97 ± 13 (100)	101 ± 16 (106)	<b>0.009</b>	0.011	0.025	0.6
RA/C (mg/g de creatinina)	37	33 ± 98 (4)	29 ± 47 (6)	9 ± 11 (3)	55 ± 165 (2)	0.221			
NAC	41	2 (4.9%)	1 (4.8%)	0 (0%)	1 (8.3%)	>0.999			
DAC	41	7 (17%)	1 (4.8%)	1 (12%)	5 (42%)	<b>0.025</b>	0.6	0.006	0.078
IC	41	8 (20%)	2 (9.5%)	2 (25%)	4 (33%)	0.186			
DAOP	42	3 (7.1%)	2 (9.1%)	0 (0%)	1 (8.3%)	>0.999			

Tabela 2 – Comparação de características clínicas e complicações metabólicas entre LPF.

(Continuação)

Variáveis	N	GRUPO				Valor p <sup>2</sup>	LPF+ vs. LPF1	LPF+ vs. LPFX	LPF1 vs. LPFX
		Total <sup>1</sup>	LPF+, N = 22 <sup>1</sup>	LPF1, N = 8 <sup>1</sup>	LPFX, N = 12 <sup>1</sup>				
DE	5	1 (20%)	1 (25%)	0 (NA%)	0 (0%)	>0.999			
Uso de metformina	41	34 (83%)	14 (67%)	8 (100%)	12 (100%)	<b>0.019</b>	0.028	0.012	>0.9
Uso de pioglitazona	41	8 (20%)	2 (9.5%)	4 (50%)	2 (17%)	<b>0.049</b>	0.014	0.6	0.062
Uso de sulfonilureias	41	6 (15%)	3 (14%)	1 (12%)	2 (17%)	>0.999			
Glicemia de jejum	20	135 ± 64 (112)	137 ± 68 (112)	112 ± 39 (112)	147 ± 74 (147)	0.873			
Insulina (mUI/L)	20	35 ± 35 (24)	38 ± 39 (24)	26 ± 13 (26)	20 ± 21 (20)	0.749			
HOMA-IR	21	12 ± 14 (5)	13 ± 15 (5)	8 ± 6 (8)	5 ± 5 (5)	0.834			
A1c (%)	40	8.12 ± 2.33 (7.95)	7.58 ± 2.56 (7.30)	8.99 ± 2.39 (9.20)	8.45 ± 1.74 (8.50)	0.141			
Dose de insulina (UI/Kg)	22	1.47 ± 0.57 (1.52)	1.71 ± 0.62 (1.77)	1.43 ± 0.43 (1.52)	1.35 ± 0.61 (1.24)	0.540			
Hipotireoidismo	42	7 (17%)	3 (14%)	2 (25%)	2 (17%)	0.857			
Idade de diagnóstico da dislipidemia (anos)	39	38 ± 12 (37)	37 ± 16 (30)	40 ± 8 (44)	37 ± 6 (38)	0.704			
HDL-baixo	41	37 (90%)	17 (81%)	8 (100%)	12 (100%)	0.222			
HDL (mg/dL)	41	35 ± 9 (35)	37 ± 11 (36)	35 ± 9 (35)	32 ± 6 (32)	0.309			
Hipertrigliceridemia	41	35 (85%)	17 (81%)	7 (88%)	11 (92%)	0.844			
TGL > 500 mg/dL	38	14 (37%)	7 (37%)	3 (43%)	4 (33%)	>0.999			

Tabela 2 – Comparação de características clínicas e complicações metabólicas entre LPF.

(Conclusão)

Variáveis	N	GRUPO				Valor p <sup>2</sup>	LPF+ vs. LPF1	LPF+ vs. LPFX	LPF1 vs. LPFX
		Total <sup>1</sup>	LPF+, N = 22 <sup>1</sup>	LPF1, N = 8 <sup>1</sup>	LPFX, N = 12 <sup>1</sup>				
Pico de TGL (mg/dL)	41	1,007 ± 1,897 (326)	797 ± 1,260 (326)	1,512 ± 3,392 (330)	1,038 ± 1,616 (328)	0.983			
Idade do pico de TGL (anos)	41	44 ± 13 (42)	43 ± 15 (41)	46 ± 10 (48)	43 ± 10 (42)	0.740			
Uso de Estatina	42	29 (69%)	11 (50%)	8 (100%)	10 (83%)	<b>0.015</b>	0.007	0.036	0.4
Uso de Fibrato	42	10 (24%)	3 (14%)	2 (25%)	5 (42%)	0.194			
Pancreatite prévia	42	4 (9.5%)	0 (0%)	1 (12%)	3 (25%)	<b>0.038</b>	0.3	0.018	0.3

<sup>1</sup>Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%)<sup>2</sup>Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

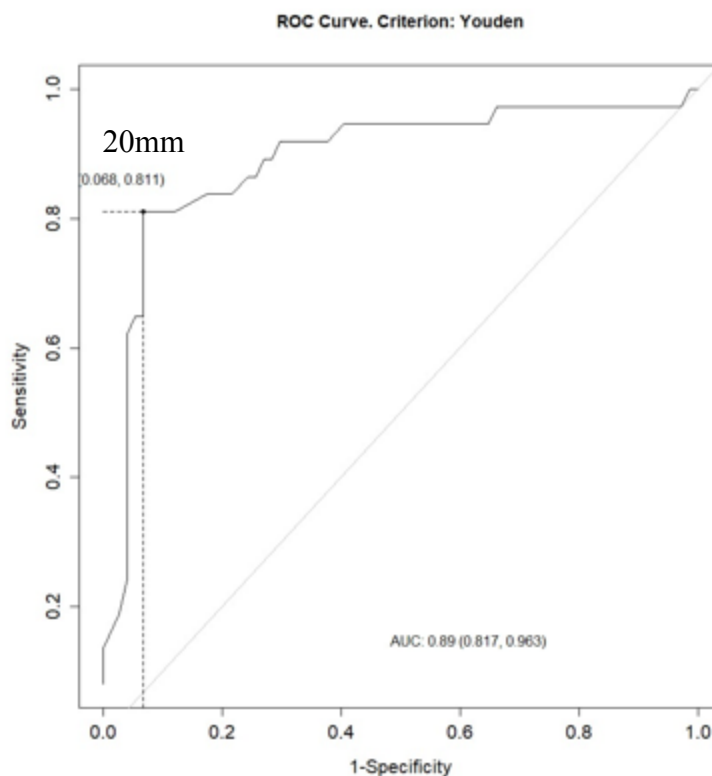
Os níveis de triglicerídeos considerados elevados para pessoas adultas, independentemente do sexo, foram >150mg/dL. Já para baixos níveis de colesterol HDL foram utilizados < 50mg/dL para mulheres e < 40mg/dL para homens (DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA SBP, 2020).

Notas: A1c, Glicohemoglobina A1c; DAC, doença arterial coronariana; DAOP, doença arterial obstrutiva periférica; DE, disfunção erétil; DHGNA, doença hepática gordurosa não alcoólica; DRC, doença renal crônica; DM, diabetes mellitus; EH, esteatose hepática; HAS, hipertensão arterial sistêmica; HDL, *high density lipoprotein*; HOMA-IR, *Homeostatic Model Assessment of insulin resistance*; IC, insuficiência cardíaca; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; NAC, neuropatia autonômica cardiovascular; PND, polineuropatia diabética; RD, retinopatia diabética; TGL, triglicerídeos; TGO transaminase oxalacética; TGP, transaminase pirúvica.

## 5.7 DOBRA DA COXA E PERCENTUAL DE GORDURA DAS PERNAS NA DXA NO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM LPF DO NORDESTE BRASILEIRO

A DC representa um dos principais parâmetros para o apoio diagnóstico das síndromes lipodistróficas. Tendo como ponto de partida sua relevância na literatura, analisamos um ponto de corte de DC para a população feminina deste estudo. Os homens foram excluídos desta análise devido ao seu número insuficiente para determinar o estudo de uma curva ROC. O *cutoff point* pelo critério de Youden com melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade de DC para o grupo de mulheres estudado foi de 20mm, com sensibilidade de 81%, especificidade de 93,2% e área sobre a curva (AUC) de 0,89 (Figura 3).

Figura 3 – Curva ROC para ponto de corte de DC em mulheres LPF pelo Critério de Youden.

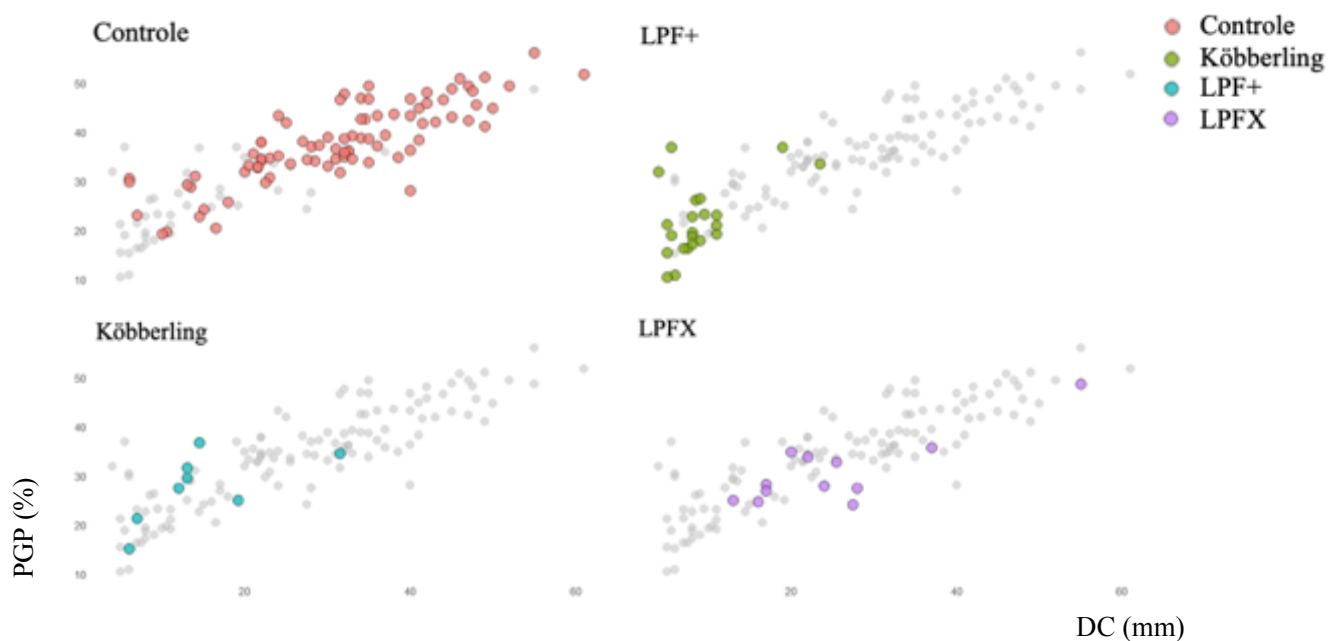


Fonte: Elaborado pelo autor.



Encontrou-se correlação estatisticamente significativa na comparação entre PGP de controles com todos os grupos LPF e entre controles *versus* grupos LPF individualmente (Tabela 1). Sendo assim, há correspondência entre DC e o PGP como medidas quantitativas do tecido adiposo dos membros inferiores, sobretudo nos grupos LPF+ e LPF1 (Figura 4).

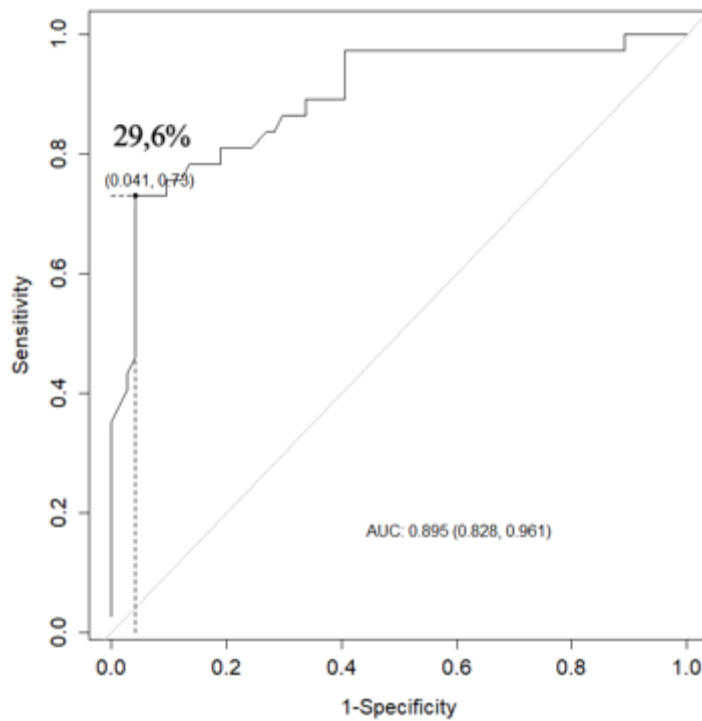
Figura 4 – Correlação entre DC (mm) e PGP medido pela DXA entre os grupos LPF vs. Controle.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diante do exposto, também foi avaliado um ponto de corte de PGP que obtivesse boa especificidade e sensibilidade como ferramenta de auxílio diagnóstico   LPF. A exemplo do ocorrido na análise feita para DC, a avalia o do grupo masculino não foi possível devido ao pequeno número de casos. O *cutoff point* pelo critério de Youden com melhor balanceamento entre sensibilidade e especificidade de PGP para o grupo de mulheres estudado foi de 29,6%; obtendo-se sensibilidade de 72,9%, especificidade de 95,9% e área sobre a curva (AUC) de 0,895 (Figura 5).

Figura 5 – Curva ROC para ponto de corte de PGP em mulheres LPF pelo Critério de Youden.



Fonte: Elaborado pelo autor.

## 6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo brasileiro comparando diferentes subtipos de LPF entre si e com um grupo controle saudável, tendo avaliado 42 pacientes e 84 controles saudáveis.

Em consonância com a literatura mundial (SIMHA; GARG, 2009), nossa coorte teve expressiva maioria de mulheres, com 88% dos casos. A prevalência de LPF usualmente descrita na maioria dos estudos pareceu subestimada, uma vez que descrevemos uma coorte de 42 casos, que resultaria numa ocorrência de 4,71 casos para cada milhão de cearenses. Se incluirmos neste grupo as 5 crianças LPF+ que são acompanhadas no ambulatório, mas que foram excluídas deste estudo pelo critério de idade, a prevalência estadual de LPF aumentaria para aproximadamente 5,28 casos por milhão de habitantes. Estes dados corroboram a hipótese do subdiagnóstico de LPF proposta por GONZAGA-JAUREGUI et al.. O tempo de seguimento foi menor para os indivíduos com genótipo positivo, possivelmente pelo recente rastreio em cascata de familiares em primeiro grau para a identificação de novos casos de LPF+ que vem sendo conduzido pelo BRAZLIPO no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC/EBSERH); já que se trata de uma doença rara com herança autossômica dominante.

Assim como observado nesta casuística, o gene mais frequentemente afetado em casos de lipodistrofia parcial familiar é o *LMNA*, localizado no cromossomo 1q21-22, caracterizando assim a síndrome de Dunnigan, OMIM #151660, ORPHA:2348 (BAGIAS *et al.*, 2020). Em geral, a alteração afeta o exon 8, com substituição da arginina por um aminoácido neutro na posição 482 (HEGELE *et al.*, 2000). No entanto, no presente estudo, a mutação mais comum foi identificada no exon 11, do códon 582, com substituição da arginina por cisteína.

Mutações no gene *LMNA* causam laminopatias, um grupo de distúrbios associados a um amplo espectro de fenótipos clinicamente distintos, afetando diferentes tecidos e órgãos. Uma vez que as laminas são proteínas estruturais do núcleo, variantes patogênicas que afetam a estrutura dessas proteínas podem impactar a proliferação, diferenciação celular e organização dos telômeros. Sendo assim, as laminas auxiliam na manutenção da integridade celular, incluindo a dos adipócitos. Isso leva à redistribuição do tecido adiposo e ao acúmulo ectópico de gordura em tecidos não adiposos, como o fígado e o músculo, resultando em disfunções metabólicas associadas

à lipodistrofia. Além disso, a perda de adipócitos também pode levar à diminuição da produção de adipocinas que desempenham um papel fundamental na regulação da homeostase metabólica.

Embora a herança da condição seja predominantemente heterozigótica, duas pacientes que pertenciam à mesma família e que tinham história de consanguinidade parental apresentaram variação homozigótica da doença; ilustrando a prevalência aumentada da consanguinidade em nossa população. Esses casos foram previamente descritos na literatura devido à aparência fenotípica de LGC e possuem maior risco de desenvolvimento de complicações clínicas quando comparadas às formas heterozigóticas. Discutiu-se o fato de a herança homozigótica herdada por estas pacientes ter algum efeito metabólico mais grave ou se apenas seus fenótipos eram acometidos (MONTENEGRO *et al.*, 2018). Entretanto, ao longo de seu seguimento, ambas evoluíram com piora do controle glicêmico, complicações do DM e aumento dos níveis de TGL. Foram registrados picos de TGL de 4459 mg/dL e 1264 mg/dL nos dois casos, aos 29 e 31 anos de idade, respectivamente (Casos C1 e C2, Quadro 4). Embora as mutações em homozigose do *LMNA* sejam incomuns e correspondam a menos de 5% dos casos descritos de LPF2 (MOSBAH *et al.*, 2022), essas duas pacientes parecem apresentar um fenótipo mais severo e com complicações mais precoces que os demais indivíduos do mesmo grupo, possivelmente devido à presença de homozigose.

Outras mutações foram observadas, como as dos genes *ABCA1*, *LPL* e *AGPAT2*, todas com significado patológico incerto. A mutação em homozigose do gene *AGPAT2* é relacionada à síndrome de Berardinelli-Seip, mais precisamente ao subtipo 1 da LGC, OMIM #608594, ORPHA:528. A enzima 1-AGPAT-2 (1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase-2) tem importância na síntese de TGL e na diferenciação e apoptose adipocitária (GOMES DE LIMA *et al.*, 2020). Em nossa casuística uma doente possuía mutação em heterozigose deste gene. Ela, que era hipertensa e dislipidêmica, apresentou PND como complicação de seu DM insulínico e teve A1c (9,4%), ligeiramente superior à mediana de seu grupo (9,2%). Durante a sua avaliação antropométrica, observou-se índice de Köb 5,79, preenchendo então critério diagnóstico para LPF1. Recentemente foi relatado um caso similar ao desta paciente, no qual também foi observada a presença de fenótipo de lipodistrofia parcial em indivíduo com mutação complexa em único alelo do gene *AGPAT2*, equivalente à sua mutação em heterozigose (BROEKEMA *et al.*, 2018).

A concentração de HDL-c no plasma é determinada por uma herança complexa, que é influenciada por fatores genéticos e ambientais. O transportador *ABCA1* desempenha um papel

fundamental no transporte reverso de colesterol, por meio do qual o efluxo de colesterol livre das células periféricas é transferido para ApoA-I pobre em lipídios (GARCÍA-GIUSTINIANI; STEIN, 2016). Mutações em genes envolvidos na regulação do metabolismo da HDL estão implicadas em formas raras de hipoalfalipoproteinemia, OMIM #604091, ORPHA:31153. Por outro lado, polimorfismos genéticos localizados no gene *ABCA1* são uma importante fonte de variação na concentração de HDL. Portanto, é importante considerar fatores genéticos e ambientais ao estudar a concentração de HDL nos pacientes portadores de LPF (FALUDI *et al.*, 2017; LU *et al.*, 2008). Nesta casuística, um dos dois casos que apresentava mutação em heterozigose do gene *ABCA1* teve HDL inferior à mediana de HDL do seu grupo, à do grupo somente com mulheres LPF e à do grupo composto por todos os pacientes com LPF. Entretanto, tal paciente também possuía mutação em homozigose do gene *LMNA*, que sabidamente cursa com fenótipo clínico e metabólico mais grave de lipodistrofia. Essa doente não apresentou um quadro pior de complicações cardiovasculares comparada à sua irmã, que não possui as duas mutações em concomitância (*LMNA* e *ABCA1*).

A lipase lipoproteica (LPL) é uma enzima que participa ativamente da hidrólise dos quilomícrons em triglicerídeos na circulação êntero-hepática (WANG; ECKEL, 2009). A mutação em homozigose de seu gene provoca redução ou ausência de sua atividade, culminando com hipertrigliceridemia por aumento de quilomícrons. A síndrome da quilomicronemia familiar (SQF), OMIM #118830, ORPHA:444490, apresenta manifestações clínicas que, habitualmente, se iniciam na infância ou adolescência (HEGELE *et al.*, 2014a). Indivíduos com apenas um alelo mutante para *LPL* apresentam níveis variáveis de triglicerídeos plasmáticos, oscilando entre valores normais e muito elevados (> 885 mg/dL), bem como níveis reduzidos HDL. Os portadores heterozigotos do gene *LPL* sofrem de uma condição denominada hiperlipemia familiar combinada (HFC), OMIM #144250, ORPHA:309015. Habitualmente, estes doentes podem desenvolver hipertrigliceridemia grave em associação com outras condições, tais como abuso de álcool, DM não compensado ou variantes de outros genes que afetam o metabolismo dos TGL. O conceito mais aceito atualmente é de que variantes genéticas cumulativas podem aumentar o risco de hipertrigliceridemia. São sinais e sintomas comuns à SQF e HFC: arco corneano, xantomas eruptivos cutâneos, lipemia *retinalis*, dor abdominal recorrente, pancreatite, dentre outros (RABACCHI *et al.*, 2015). Uma das duas pacientes (Caso X12, Quadro 6) com mutação em heterozigose do *LPL* apresentou pico de TGL de 1872 mg/dL, reforçando seu possível papel na

gênese da hipertrigliceridemia nesta doente. Entretanto, as pacientes com mutação no *LPL* desta casuística (Casos X11 e X12, Quadro 6) não apresentavam os achados clínicos comuns das síndromes descritas acima.

Ao analisar o grupo total de pacientes com LPF, observamos mediana de idade de diagnóstico da LPF aos 41 anos, 16 anos a mais que a mediana de autopercepção do fenótipo característico da síndrome pelos envolvidos nesta pesquisa. A autopercepção do fenótipo lipodistrófico ocorreu antes nos LPF+, com mediana de 17,5 anos para o grupo, tendo correlação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) quando comparamos com os grupos LPF1 e LPFX; que tiveram medianas de idade de autopercepção fenotípica de 28 e 30 anos, respectivamente. Os pacientes com síndrome de Dunnigan e LPF3 costumemente apresentam alterações da distribuição da composição corporal em idade jovem, muitas vezes ainda durante a adolescência (ASTAPOVA; LEFF, 2014; RANKIN; ELLARD, 2006), em concordância com o descrito nesta amostra. Tais achados apontam para a importância da realização de um exame físico minucioso em busca de características-chave da síndrome, como forma de apoio ao diagnóstico precoce destes pacientes.

Verificou-se uma variação significativa do fenótipo entre os diferentes grupos e durante a comparação das populações por sexo. Uma paciente LPFX notou a alteração corporal somente após os 60 anos de idade. Seis pacientes, dentre os quais 4 homens, não souberam especificar o período da mudança do padrão de distribuição de gordura subcutânea. Dois indivíduos relataram que o fenótipo lipodistrófico somente foi percebido por um profissional de saúde durante a consulta médica. Não foram observadas alterações fenotípicas relevantes ao comparar entre si pacientes LPF2 com mutação nos códons 482 e 582, nem entre os casos de LPF3 desta casuística.

A lipoatrofia de MMSS foi uma característica que se destacou durante a avaliação clínica de LPF1 em relação aos demais e pode ser de grande valia durante a classificação inicial dos subtipos de LPF, quando não há disponibilidade de teste genético. A percepção por algumas mulheres LPF+ de depósito excessivo de gordura em púbis foi uma queixa relevante durante a revisão dos prontuários, especialmente por ter sido referida espontaneamente nas consultas. Esta característica peculiar requer aprofundamento científico em futuros estudos para avaliar seu impacto na LPF.

Os casos LPF+ tiveram menor percentual de obesidade que os demais grupos. Já LPFX tiveram maior mediana de peso e IMC que os outros. Sendo assim, a obesidade pode atuar como fator confundidor para o fenótipo lipodistrófico de diversos indivíduos. É imperante que condições como envelhecimento, climatério, obesidade, DM tipo 1, síndrome metabólica, síndrome de Cushing, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, entre outras, sejam excluídas durante o processo de investigação diagnóstica das lipodistrofias parciais (BROWN *et al.*, 2016).

Os dados referentes à idade de mudança da composição corporal foram coletados de maneira retrospectiva e autorrelatada, dependendo da autopercepção e memória dos participantes; podendo isto representar um viés de aferição nesse importante quesito. Ademais, a compleição física masculina pode dificultar a percepção do fenótipo lipodistrófico, uma vez que homens eutróficos tendem a ter menor percentual de gordura corporal total quando comparados às mulheres. E quando obesos, os homens comumente apresentam acúmulo de gordura centrípeta, à semelhança dos pacientes com LPF. Além do exposto, por sua composição corporal caracteristicamente ginecoide, a lipoatrofia de quadril e membros inferiores torna-se mais clara ao examinador em mulheres do que quando está presente em homens. Tais fatos corroboram para a dificuldade diagnóstica da LPF, sobretudo nos indivíduos do sexo masculino, que em nossa casuística possuíam fenótipo mais brando.

É sabido que os testes genéticos são onerosos e de baixa disponibilidade em nosso meio. Além disso, o diagnóstico de LPF é clínico e não requer necessariamente a realização de genotipagem. A utilização da DXA como uma ferramenta visual tem recebido pouca atenção, apesar dos avanços recentes em tecnologia e resolução. Meral e colaboradores desenvolveram um parâmetro para auxílio ao diagnóstico das lipodistrofias chamado “*fat shadows*” ou sombras da gordura. Ao realizar o método de “sombreamento” através do *software* do aparelho de DXA, eles obtiveram alta precisão na identificação de casos de LCG (sensibilidade e especificidade de 100%) e LPF (sensibilidade de 85% e especificidade de 96%). O método acima mencionado pode ser realizado de forma retrospectiva, baseando-se no banco de dados da DXA, e ser confrontado com o exame físico durante a consulta médica (MERAL *et al.*, 2018).

Contudo, as análises essencialmente antropométricas ainda continuam sendo as mais empregadas para o apoio ao diagnóstico das síndromes lipodistróficas, possivelmente por sua maior simplicidade de execução e menor custo, sobretudo a realização da DC. É importante destacar que FMR, PAR e DC são medidas indiretas e que podem não ser específicas para LPF,

podendo estar alteradas em outras condições que afetam a distribuição de gordura corporal, como hipercortisolismo e obesidade exógena (BROWN *et al.*, 2016; VALERIO *et al.*, 2012). O atraso no diagnóstico pode contribuir para o aumento das comorbidades e das complicações nessa população (MOSBAH *et al.*, 2022).

Ao analisar os critérios diagnósticos para lipodistrofias, nota-se que a escassez do tecido adiposo das pernas assume um papel de protagonismo. A lipoatrofia de MMII está presente, mesmo que indiretamente, em diversos métodos avaliativos, tais como DC, índice de Köb e razões entre massas e percentuais de gordura na DXA (FMR e PAR). Ademais, esta é uma alteração fenotípica marcante, destacando a atenção do profissional de saúde que examina um paciente com suspeita de LPF.

Houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre LPF1 e LPFX para o índice de Köb ( $p$  0,014). Entretanto, ao analisarmos os componentes deste índice, há diferença estatística para estes dois grupos apenas para a dobra da panturrilha (DP), que teve valor de  $p$  0,008; ao passo que o mesmo não foi observado na comparação entre as dobras cutâneas subescapulares dos grupos. Este achado corrobora a importância da lipoatrofia de MMII na diferenciação dos subtipos de LPF que não possuem bases genéticas estabelecidas.

Ao analisarmos as comparações da DC entre LPFX e os dois outros grupos (LPF+ e LPF1), encontramos  $p < 0,001$  e 0,033, respectivamente. A DC é um dos parâmetros mais aceitos e utilizados para o diagnóstico de LPF, provavelmente, pela relativa simplicidade em sua execução. Entretanto, esta requer um adipômetro apropriado, bem calibrado e com validação científica; além de profissional que saiba realizar a técnica adequadamente. Junta-se isso ao fato de ser um exame operador-dependente, podendo haver divergências de medidas mesmo entre examinadores experientes. Tais apontamentos podem explicar a diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos e que foi mencionada acima.

Os dados disponíveis na literatura sobre a DC provêm, em sua maioria, de populações estrangeiras; sendo então extrapolados para a avaliação de nossa população. Logo, ferramentas de auxílio diagnóstico que se baseiem em características físicas, como a DC, podem sofrer influência étnica e os mesmos pontos de corte podem não ser aplicáveis às diversas populações mundiais. O Brasil é um país de dimensões continentais, com população aproximada de 213 milhões de habitantes, bastante miscigenada e que possui algumas peculiaridades marcantes entre suas regiões, como raça, cor e altura média (IBGE, 2022). Para as mulheres LPF desta casuística, foi



investigado um ponto de corte para a DC utilizando o critério de Youden, sendo esse valor de 20 mm, com sensibilidade de 81%, especificidade de 93,2% e AUC 0,89. Este número é inferior ao classicamente estabelecido na literatura para auxílio ao diagnóstico de lipodistrofia em mulheres, que é de 22 mm, e pode representar um parâmetro mais adequado para a avaliação de pacientes femininas com lipodistrofia do nordeste brasileiro.

Adicionalmente, o presente estudo propõe um ponto de corte para uma medida simples, com boa sensibilidade e especificidade, e que teve correlação com o parâmetro DC para o diagnóstico de LPF em mulheres: o PGP na DXA. O PGP, por sua simplicidade na interpretação, pode ser uma alternativa para suspeição diagnóstica em situações em que o teste genético não seja viável e o examinador não possua familiaridade com os demais índices antropométricos da DXA, como FMR e PAR. São outras vantagens da PGP: possibilidade de documentação objetiva, pode ser facilmente avaliada sem a preocupação com a privacidade do paciente durante a consulta, quando comparada à DC; baixo custo e rapidez em sua execução, quando comparada à ressonância magnética, e baixa dose de radiação, quando comparada à tomografia.

Um PGP menor que 29,6% nestas mulheres foi concordante com o diagnóstico de LPF; tendo boa correlação com DC. Um estudo recente avaliando parâmetros da DXA no diagnóstico de mulheres LPF2 concluiu que o PGP é a melhor medida antropométrica objetiva para o diagnóstico de LPF2 em mulheres (VASANDANI *et al.*, 2020). Além disso, na presente análise não foi observada diferença estatisticamente significativa para PGP na comparação dos grupos LPF+ e LPF1 ( $p 0,074$ ), bem como entre LPF1 e LPFX ( $p 0,4$ ), confirmando a solidez desta medida enquanto parâmetro diagnóstico. Entretanto, houve diferença da comparação de PGP entre LPF+ e LPFX, que pode ser explicada pela amostra reduzida de pacientes.

Outro questionamento pertinente ao se deparar com um possível caso de LPF, e que pode explicar a diferença acima mencionada, é sobre a modificação na distribuição de gordura corporal que acontece na senilidade, sobretudo em mulheres. Conforme já abordado anteriormente, duas mulheres do grupo LPFX tiveram autopercepção de mudança do padrão de distribuição de gordura corporal por volta dos 60 anos de idade. Também houve semelhança estatística no parâmetro DC entre LPFX e controles, bem como diferença estatística entre LPFX e os outros subgrupos de lipodistrofia. O ambulatório onde foi conduzido este estudo é um dos centros de referência no tratamento de lipodistrofias do Brasil e seu corpo clínico pode ter elevado grau de

suspeição da patologia, levando, assim, à sensibilização do diagnóstico. Tal fato evidencia a importância de se diferenciar adequadamente casos de LPF das modificações fisiológicas senis.

O uso associado das medidas antropométricas para avaliação da distribuição de gordura corporal, história clínica, e, se possível, análise genética contribui para o diagnóstico definitivo e mais assertivo da LPF.

Nesta casuística, observou-se que todos os grupos apresentaram elevada prevalência de manifestações metabólicas, como hipertrigliceridemia, DHGNA, HAS e DM. O acúmulo de gordura visceral nesses pacientes, representado por maiores medianas de VAT (cm<sup>3</sup>), quando comparados à população saudável, promove graus elevados de resistência insulínica e está relacionado aos desfechos negativos supracitados (BINDLISH; PRESSWALA; SCHWARTZ, 2015). Houve diferença estatisticamente significativa na comparação de VAT (cm<sup>3</sup>) entre LPF+ e LPF1. Entretanto, não se observou correlação positiva para outros desfechos clínicos importantes entre todos os grupos, representados por níveis de Fib4, HOMA-IR, A1c, dose de insulina UI/Kg, níveis de HDL, de TGL ou pancreatite prévia.

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumento expressivo de prevalência por volta de 45 anos na população brasileira (COBAS *et al.*, 2022; VIANA *et al.*, 2013). A maioria dos pacientes com LPF+ foi diagnosticada com diabetes antes dos 30 anos, idade abaixo da média de início do DM2 no Brasil. A percepção do fenótipo lipodistrófico antecedeu o aparecimento de DM de forma mais clara em LPF+ que nos demais grupos. Diferentemente do que foi observado em LPF1 e LPFX, não foi notada associação entre o diagnóstico de DM em pacientes jovens e a epidemia de obesidade no grupo LPF+. Em consonância com o descrito por HANDELSMAN *et al.*, os pacientes com LPF2 e LPF3 desta amostra apresentaram doenças de grave fenótipo metabólico, mesmo naqueles considerados magros pela classificação quanto ao IMC. Tal achado corrobora a hipótese de que, além da quantidade de gordura corporal, a forma como o tecido adiposo está distribuído contribui para a apresentação clínica mais grave destes indivíduos.

Apesar das altas doses de insulina utilizadas e do tratamento otimizado com drogas antidiabéticas orais, a maioria dos pacientes de todos os grupos apresentou controle inadequado do DM, culminando com alta prevalência de complicações. Apenas um dos homens, que estava no grupo LPF+, apresentou quadro clínico com múltiplas complicações micro e macrovasculares do DM, sendo elas PND, DRC, DAC, IC, DE e DAOP. A mutação deste paciente, no códon 482 do *LMNA*, é associada com piores desfechos cardiovasculares (KWAPICH *et al.*, 2019). Os demais

casos masculinos tinham pré-diabetes ou DM controlados, sem complicações, e com alterações brandas em perfil lipídico. A apresentação fenotípica e clínica mais branda dos homens com LPF pode contribuir para o subdiagnóstico desta condição, bem como para o seu atraso diagnóstico.

A hipertrigliceridemia foi observada em quase todos os pacientes desta amostra e acometeu essa população mais precocemente quando comparada à população brasileira em geral, que evidenciou média de início de acometimento de 46,7 anos (LOTUFO *et al.*, 2017). Apesar dos níveis elevados de TGL, episódios de pancreatite não foram comuns nos grupos LPF+ e LPF1, mas ocorreram com maior frequência (25%) em pacientes LPFX. Tal circunstância legitima a proposição de que as causas mais comuns de hipertrigliceridemia advêm de desordens poligênicas, tendo as síndromes genéticas raras (DRON *et al.*, 2019; HEGELE *et al.*, 2014b)(DRON *et al.*, 2019; HEGELE *et al.*, 2014b). Vale destacar que as duas pacientes LPFX que exibiam mutação em heterozigose no gene *LPL* não tiveram episódios de pancreatite (Casos X11 e X12, Quadro 6).

Atualmente, as opções de tratamento para pacientes com síndromes lipodistróficas são limitadas. A metreleptina é um análogo da leptina humana, produzido em células *Escherichia coli* por meio de tecnologia recombinante de DNA. A eficácia e segurança do tratamento com metreleptina foram demonstradas em estudos pivotais em pacientes com LCG, LGA, LPA e LPF. A administração de metreleptina foi capaz de controlar a doença, especialmente no que tange ao controle glicêmico e de triglicerídeos; tendo também efeitos sobre o padrão de distribuição de gordura corporal típica da LPF (LAMBADIARI *et al.*, 2021; SEKIZKARDES *et al.*, 2019).

A LPF tem atraído atenção da indústria farmacêutica com o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (LAMBADIARI *et al.*, 2021). Estas drogas, por seu elevado custo, usualmente são obtidas através de requerimentos judiciais em nosso país; tanto na rede pública como privada. Diante do exposto, uma confirmação diagnóstica precisa é imprescindível.

É necessário que o médico reflita se a apresentação fenotípica clássica da LPF é suficiente para distingui-la de outras condições clínicas mais comuns, na ausência de teste genético positivo ou quando este for indisponível. Nestes casos, a capacidade de documentar o padrão de distribuição da gordura corporal através de diferentes métodos antropométricos para auxílio diagnóstico, incluindo a PGP, pode auxiliar em decisões terapêuticas complexas, em julgamento de casos para inclusão em testes de novas drogas ou em outras doenças distintas. Além disso, o uso de outras tecnologias de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética

e “*fat shadows*”, pode ajudar a identificar os padrões de distribuição de gordura em diferentes subtipos de lipodistrofia.

Esta pesquisa aventa a hipótese de que a atual classificação clínica das lipodistrofias, baseada apenas no sítio de acúmulo ou escassez de tecido adiposo, pode não ser adequada. Nesta investigação detalhamos os casos de duas pacientes classificadas como LPF, mas que possuem fenótipo de LGC, mesmo tendo mutação em gene sabidamente relacionado à LPF; assim como outra doente com fenótipo de LPF portadora de mutação em gene relacionado à LCG. Baseado nestas observações, talvez seja mais adequado classificar o fenótipo lipodistrófico quanto à herança homo ou heterozigótica destes genes. Portanto, ressalta-se a importância de compreender melhor a natureza molecular dessas doenças.

É importante ressaltar ainda que a classificação clínica dos subtipos de LPF continua sendo um desafio, devido à sua heterogeneidade genética e fenotípica. À medida que mais pesquisas são feitas nas vias moleculares da lipodistrofia, subtipos adicionais são definidos e novos subgrupos se separam de LPF1. Além disso, mais pesquisas podem mostrar que algumas variantes que foram consideradas patogênicas em um dado ponto da história, na realidade não o são (MERAL *et al.*, 2018).

O presente estudo traz uma nova proposta para a classificação clínica das LPF com genótipo negativo, diferenciando-as em dois subtipos: LPF1, para aqueles pacientes que apresentam o fenótipo clássico descrito originalmente por Köbberling e que apresentam índice de Köb  $>3,477$  (GUILLÍN-AMARELLE *et al.*, 2016), e LPFX (ou subtipo indeterminado) para os pacientes que não possuem mutação genética sabidamente relacionada a quadros de lipodistrofia parcial, nem positividade para o índice de Köb. A separação destes grupos auxilia na compreensão de que o conhecimento sobre as bases genéticas desta doença está em constante evolução. Logo, é esperado que dentro da população de LPFX hajam ainda novos subgrupos a serem definidos.

Como limitações deste estudo, podemos citar: a coleta de dados retrospectivos, sendo alguns deles autorreferidos, como a idade de percepção do fenótipo de lipodistrofia; a pequena amostra de pacientes, porém enfatizamos se tratar de uma doença rara; a coorte exclusivamente nordestina e cearense, podendo os dados estudados aqui não serem reprodutíveis para outras regiões de nosso país e a exclusão da população pediátrica do estudo.

Espera-se que, com o avanço da pesquisa científica, novos subtipos de LPF sejam descritos e novos instrumentos para o diagnóstico destes pacientes sejam desenvolvidos, auxiliando, assim, na caracterização fenotípica e genética dessa síndrome tão complexa. A identificação correta dos subtipos específicos de LPF é essencial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e personalizadas, bem como para a previsão de possíveis complicações metabólicas. Acreditamos que os dados aqui apresentados aumentam a evidência de que a LPF abrange um espectro de doenças heterogêneas com padrões de distribuição de gordura únicos e com graves complicações, distintos de formas comuns de obesidade e outras condições metabólicas.

O presente estudo, de forma inédita, propõe para diagnóstico de LPF em mulheres nordestinas o valor de 20mm para DC. Além disso, sugere uma nova proposta de classificação clínica da LPF. Novos estudos poderão confirmar estas associações.

## 7 CONCLUSÃO

Trata-se do primeiro estudo brasileiro comparando diferentes subtipos de LPF entre si e com um grupo controle saudável. Houve grande heterogeneidade fenotípica e genotípica entre os grupos. Foi observada alta prevalência de DM, hipertrigliceridemia, DHGNA, dentre outras complicações metabólicas, inclusive em indivíduos eutróficos para o IMC. Tais achados corroboram a hipótese de que, além da quantidade de gordura corporal, a forma como o tecido adiposo está distribuído contribui para a apresentação clínica mais grave destes pacientes. Episódios de pancreatite não foram comuns nos grupos LPF+ e LPF1 a despeito dos níveis elevados de TGL, ocorrendo com alta frequência em pacientes com LPFX; reforçando a natureza poligênica da hipertrigliceridemia.

Dentre os principais parâmetros antropométricos definidores do diagnóstico de LPF, observou-se correlação estatística na análise entre o grupo com todos os pacientes para índice de Köb, DC e FMR, quando comparados com o grupo controle. Foi sugerido um novo ponto de corte para a DC em mulheres desta casuística, sendo ele de 20 mm, podendo este ser um valor mais adequado para a avaliação de mulheres com LPF do nordeste brasileiro. O PGP mostrou-se uma ferramenta útil para auxílio ao diagnóstico de mulheres com LPF, assim como DC, FMR e PAR.

Este estudo traz ainda uma nova proposta para a classificação clínica das LPF com genótipo negativo, diferenciando-as em LPF1 e LPFX. A separação destes grupos auxilia na compreensão de que o conhecimento sobre as bases genéticas desta doença está em constante evolução. A classificação das lipodistrofias baseada somente no sítio de acometimento da perda ou acúmulo de gordura pode não ser adequada, ressaltando a importância de compreender melhor a natureza molecular dessas doenças.

A LPF é um modelo importante para o estudo da relação entre o tecido adiposo, a biologia tecidual e a suscetibilidade a doenças metabólicas. Apesar de ser uma doença rara, estudamos significativa casuística brasileira de LPF, porém novos estudos serão necessários para confirmar essas associações.

## 8 REFERÊNCIAS

- ASTAPOVA, Olga; LEFF, Todd. PPAR $\gamma$  mutations, lipodystrophy and diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 20, n. 2, p. 63–70, 1 nov. 2014.
- BAGIAS, Christos *et al.* Familial partial lipodystrophy (FPLD): Recent insights. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 13, p. 1531–1544, 2020.
- BERARDINELLI, W. *AN UNDIAGNOSED ENDOCRINOMETABOLIC SYNDROME: REPORT OF 2 CASES\**. [S.l: s.n.], 1954.
- BINDLISH, Shagun; PRESSWALA, Lubaina S.; SCHWARTZ, Frank. *Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. Postgraduate Medicine*. [S.l.]: Taylor and Francis Inc. , 1 jan. 2015
- BONNET, E *et al.* Total Body Composition by DXA of 241 HIV-Negative Men and 162 HIV-Infected Men Proposal of Reference Values for Defining Lipodystrophy. 2005.
- BOSCHMANN, Michael *et al.* LMNA mutations, skeletal muscle lipid metabolism, and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 95, n. 4, p. 1634–1643, 2010.
- BROEKEMA, Marjoleine F. *et al.* A single complex AGPAT2 allele in a patient with partial lipodystrophy. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. SEP, 26 set. 2018.
- BROWN, Rebecca J. *et al.* The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 101, n. 12, p. 4500–4511, 1 dez. 2016.
- CHAN, Jean L.; ORAL, Elif A. *Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. Endocrine Practice*. [S.l: s.n.]. , mar. 2010
- CHIQUETTE, Elaine *et al.* Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 10, p. 375–383, 13 set. 2017.
- COBAS, Roberta *et al.* Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. [S.l.]: Conectando Pessoas, 2022. .
- DE CARVALHO, Maria Helena C.; COLAÇO, André Luiz; FORTES, Zuleica Bruno. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 50, p. 304–312, 2006.
- DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ, Maria *et al.* Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cadernos de Saude Publica*, v. 36, n. 8, 1 set. 2020.
- DRON, Jacqueline S. *et al.* Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *Journal of Clinical Lipidology*, v. 13, n. 1, p. 80–88, 1 jan. 2019.
- FALUDI, AA *et al.* ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 1, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>>.
- FONSECA, Julie Takada Alaniz *et al.* *O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. Arq Bras Endocrinol Metab*. [S.l: s.n.], 2006.
- GARCÍA-GIUSTINIANI, Diego; STEIN, Ricardo. Genetics of dyslipidemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 106, n. 5, p. 434–438, 1 maio 2016.
- GARG, Abhimanyu. Lipodystrophies. *American Journal of Medicine*, 2000.
- GARG, Abhimanyu. *Lipodystrophies: Genetic and acquired body fat disorders. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. [S.l: s.n.]. , nov. 2011

- GARG, Abhimanyu; AGARWAL, Anil K. *Lipodystrophies: Disorders of adipose tissue biology. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. [S.l: s.n.], jun. 2009
- GOMES DE LIMA, Josivan *et al.* SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP Aspectos genéticos e morfofisiológicos. . [S.l: s.n.], [S.d.].
- GONZAGA-JAUREGUI, Claudia *et al.* Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. *Diabetes*, v. 69, n. 2, p. 249–258, 1 fev. 2020.
- GUILLÍN-AMARELLE, Cristina *et al.* Lipodystrophic laminopathies: Diagnostic clues. *Nucleus*, v. 9, n. 1, p. 249–260, 1 jan. 2018.
- GUILLÍN-AMARELLE, Cristina *et al.* Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. *Endocrine*, v. 54, n. 2, p. 411–421, 1 nov. 2016.
- HANDELSMAN, Yehuda *et al.* THE CLINICAL APPROACH TO THE DETECTION OF LIPODYSTROPHY-AN AACE CONSENSUS STATEMENT. *Endocr Pract*. [S.l: s.n.], 2013.
- HEGELE, Robert A *et al.* Heterogeneity of Nuclear Lamin A Mutations in Dunnigan-Type Familial Partial Lipodystrophy\*. . [S.l: s.n.], 2000.
- HEGELE, Robert A *et al.* Sequencing of the Reannotated LMNB2 Gene Reveals Novel Mutations in Patients with Acquired Partial Lipodystrophy. . [S.l: s.n.], 2006. Disponível em: <www.ajhg.org>.
- HEGELE, Robert A. *et al.* The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. [S.l.]: Lancet Publishing Group. , 2014a
- HEGELE, Robert A. *et al.* The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. [S.l.]: Lancet Publishing Group. , 2014b
- HERBST, Karen L *et al.* Köbberling Type of Familial Partial Lipodystrophy An underrecognized syndrome. *Diabetes Care*. [S.l: s.n.], 2003. Disponível em: <<http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/26/6/1819/591589/dc0603001819.pdf>>.
- HUANG-DORAN, Isabel *et al.* Lipodystrophy: Metabolic insights from a rare disorder. *Journal of Endocrinology*. [S.l: s.n.], dez. 2010
- IBGE. *Censo demográfico brasileiro 2022*.
- KWAPICH, M. *et al.* Cardiometabolic assessment of lamin A/C gene mutation carriers: A phenotype–genotype correlation. *Diabetes and Metabolism*, v. 45, n. 4, p. 382–389, 1 set. 2019.
- LAMBADIARI, Vaia *et al.* Case Report: Metreleptin Treatment in a Patient With a Novel Mutation for Familial Partial Lipodystrophy Type 3, Presenting With Uncontrolled Diabetes and Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 8 jun. 2021.
- LIMA, Josivan G. *et al.* Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, v. 8, n. 1, 15 mar. 2016.
- LOTUFO, Paulo A. *et al.* Self-reported high-cholesterol prevalence in the Brazilian population: Analysis of the 2013 national health survey. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 108, n. 5, p. 411–416, 1 maio 2017.
- LU, Yingchang *et al.* Multiple genetic variants along candidate pathways influence plasma high-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Journal of Lipid Research*, v. 49, n. 12, p. 2582–2589, 2008.
- MANN, Jake P.; SAVAGE, David B. *What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. Journal of Clinical Investigation*. [S.l.]: American Society for Clinical Investigation. , 1 out. 2019



- MERAL, Rasimcan *et al.* “Fat shadows” from DXA for the qualitative assessment of lipodystrophy: When a picture is worth a thousand numbers. 1 out. 2018, [S.l.]: American Diabetes Association Inc., 1 out. 2018. p. 2255–2258.
- MISRA, Anoop; GARG, Abhimanyu. Clinical Features and Metabolic Derangements in Acquired Generalized Lipodystrophy. *Medicine*, v. 82, p. 129–146, 2003.
- MITCHELL, SW. Singular case of absence of adipose matter in the upper half of the body. [S.d.].
- MONTENEGRO, Renan Magalhães *et al.* Homozygous and heterozygous nuclear lamin a p. R582C mutation: Different lipodystrophic phenotypes in the same kindred. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, n. AUG, 20 ago. 2018.
- MOSBAH, H. *et al.* Dunnigan lipodystrophy syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 17, 1 abr. 2022.
- NOVELLI, Giuseppe *et al.* Mandibuloacral Dysplasia Is Caused by a Mutation in LMNA- Encoding Lamin A/C. *Am. J. Hum. Genet.* [S.l: s.n.], 2002.
- OLIVEIRA, Joana *et al.* Barraquer-Simons syndrome: A rare form of acquired lipodystrophy. *BMC Research Notes*, v. 9, n. 1, 2016.
- PATNI, Nivedita; GARG, Abhimanyu. *Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction.* *Nature Reviews Endocrinology.* [S.l.]: Nature Publishing Group. , 20 set. 2015
- RABACCHI, Claudio *et al.* Spectrum of mutations of the LPL gene identified in Italy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, v. 241, n. 1, p. 79–86, 1 jul. 2015.
- RANKIN, Julia; ELLARD, S. *The laminopathies: A clinical review.* *Clinical Genetics.* [S.l: s.n.], out. 2006
- RODACKI, Melanie *et al.* Classificação do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes.* [S.l.]: Conectando Pessoas, 2022. .
- SEKIZKARDES, Hilal *et al.* Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPAR $\gamma$  vs LMNA Pathogenic Variants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 104, n. 8, p. 3068–3076, 19 jun. 2019.
- SIMHA, Vinaya; GARG, Abhimanyu. *Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia.* *Current Opinion in Lipidology.* [S.l: s.n.], ago. 2009
- THAUVIN-ROBINET, Christel *et al.* PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipoatrophy. *American Journal of Human Genetics*, v. 93, n. 1, p. 141–149, 11 jul. 2013.
- TOKUSHIGE, Katsutoshi *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatology Research*, v. 51, n. 10, p. 1013–1025, 1 out. 2021.
- VALERIO, Cynthia M. *et al.* Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: Finding new tools for an objective evaluation. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* [S.l: s.n.], 2012
- VALLET-PICHARD, Anaïs *et al.* FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*, v. 46, n. 1, p. 32–36, jul. 2007.
- VASANDANI, Chandna *et al.* Diagnostic value of Anthropometric Measurements for Familial Partial Lipodystrophy, Dunnigan variety The Division of Nutrition and Metabolic Diseases and the Center for Human Nutrition. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020.

Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/clinem/dgaa137/5810271>>.

VIANA, Luciana V *et al.* Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public healthcare system: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/>>.

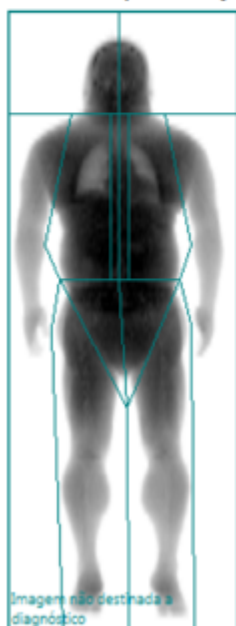
VILAR, Lucio Araujo. *Endocrinologia Clínica* - Lucio Vilar, 8ed. 2021.

WANG, Hong; ECKEL, Robert H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 297, p. 271–288, 2009. Disponível em: <<http://www.ajpendo.org>>.

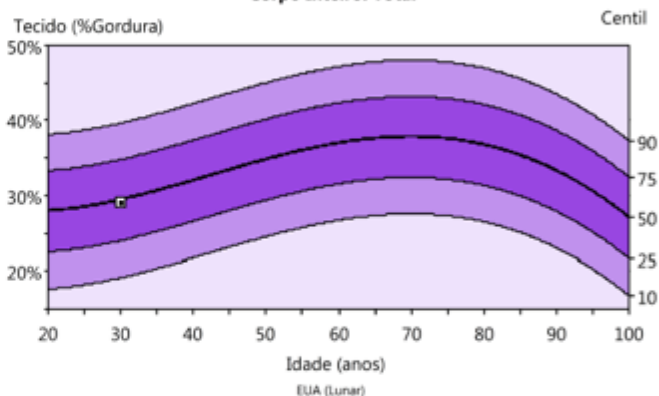
## ANEXO A – MODELO DE RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL POR DENSITOMETRIA

Paciente: ####, ####	Idade: ####	Médico que encaminhou: (não especificado)
Data de Nascimento: ####		ID Paciente: ####
Altura: ####	Peso: ####	Medido: #### #### (17 [SP 2])
Sexo: ####	Etnia: ####	Analisado: #### #### (17 [SP 2])

### Corpo Inteiro Quantificação de tecido



### Corpo Inteiro: Total



### Distribuição Massa Gorda Total

Massa Gorda Total	% Gordura Total	FMI	VAT (g)	VAT (cm <sup>3</sup> )
18.321	28,2	8,60	1.504	1.594

### Distribuição Massa Magra Total

Massa Magra Total	LMI	RSMI
44.717	20,98	9,05 kg/m <sup>2</sup>

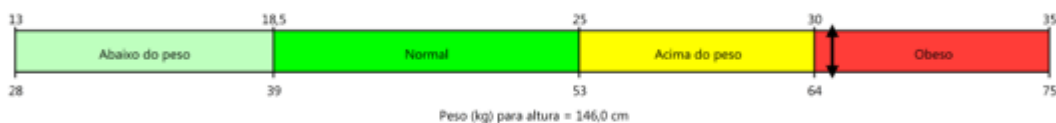
Taxa Metabólica Basal: 1.404 cal/dia (Harris-Benedict)

Composição (Análise otimizada)					
Região	Região (%Gordura)	Massa Total (kg)	Massa Gorda (g)	Massa Magra (g)	BMC (g)
Braços	24,8	7,6	1.894	5.504	230
Pernas	16,3	17,2	2.797	13.780	578
Tronco	35,2	34,8	12.263	21.935	627
Andróide	33,7	5,3	1.798	3.486	52
Ginóide	25,0	9,0	2.241	6.573	153
Total	28,2	64,9	18.321	44.717	1.823

EUA (Combinação NHANES/Lunar) Tendência: Distribuição de gordura (Análise otimizada)					
Data da Medida	Idade (anos)	Andróide (% Gordura)	Ginóide (% Gordura)	Taxa A/G	Total (% Gordura)
####	####	34,0	25,4	1,34	29,1
####	####	28,0	25,8	1,08	26,8

### Classificação BMI Organização Mundial da Saúde

BMI = 30,4 (kg/m<sup>2</sup>)



Estatisticamente 68% de exames repetidos situam-se dentro de 1DP ( $\pm 0,8$  % Gordura,  $\pm 210$  g Massa de Tecido,  $\pm 520$  g Massa de Gordura,  $\pm 610$  g Massa Magra para Corpo Inteiro Total)  
 Data da Criação: 29/07/2022 17:25:17 [SP 2]; Nome de arquivo: ####; Corpo Inteiro: 76,0;15;153;0431,4 0,00;-1,00-4,81x13,01 13,2;%Gordura=29,1%; 0,00;0,00 0,00;0,00; Modo de varredura: Padrão; 0,4  $\mu$ Gy

**ANEXO B – FICHA DE COLETA DE DADOS**

Data da Avaliação:     /     /

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome do paciente:

Data de Nascimento:

Idade:

Prontuário:

Consanguinidade:

**HISTÓRIA CLÍNICA**

Primeira consulta na Endocrinologia:

Teste genético:

Idade e data do diagnóstico de LPF:

Idade da percepção do fenótipo lipodistrófico:

**1. Diabetes:**

- Pré-diabetes:
- Idade de diagnóstico:
- Última HbA1c:
- Medicações em uso:
- Dose de insulina (U/kg):
- Doença Arterial Coronariana:
- Acidente vascular cerebral:
- Avaliação oftalmológica:
- Cr (mg/dL):
- RA/C (mg/g):
- ClCr CKD-EPI (ml/min/1,73m<sup>2</sup>):
- Neuropatia (NDS / TSS):
- Outras complicações:
- Insulina sérica:
- Glicose de Jejum (mg/dL)
- HOMA-IR:

**2. HDL baixo:**

- Primeiro registro alterado:
- Menor valor registrado:
- Último registro:
- Estatina:

**3. Hipertrigliceridemia:**

- Primeiro registro alterado:
- Último registro:
- Fibrato:
- Maior valor triglicérido:

**5. Hipertensão:****6. Hepatopatia:**

- TGO:
- TGP:
- Plaquetas:
- Fib4:
- USG abdome:

**10. Histórico obstétrico e ginecológico:****EXAME FÍSICO**

- Acantose:
- Fácies acromegálicas:
- Sinal do duplo queixo:
- Giba:
- Acúmulo de gordura centrípeta:
- Lipoatrofia MMSS:
- Lipoatrofia MMII:
- DC:
- DCSE:
- DP:

**DXA**

- Data do exame:
- % gordura corporal total
- % gordura nas pernas
- % gordura no tronco
- FMR:
- Massa gorda total (g):
- Massa gorda nas pernas (g)
- FMR:
- VAT (cm<sup>3</sup>):

## **ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado por Victor Rezende Veras como participante da pesquisa intitulada: "VARIABILIDADE CLÍNICA E GENÉTICA NA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR".

Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Será necessária coleta de dados contidos no seu prontuário nessa instituição.

O objetivo deste estudo é avaliar as características clínicas e as consequências metabólicas em pacientes portadores de Lipodistrofia Parcial Familiar, através da revisão de seus registros de prontuário. O principal benefício que o(a) senhor(a) terá com a participação neste estudo é poder contribuir para a melhoria do tratamento e da qualidade de vida sua e dos demais pacientes com problema de saúde semelhante ao seu. Os possíveis riscos e desconfortos que poderão ser gerados ao senhor(a) são: quebra do segredo das informações contidas no seu prontuário. No entanto, o pesquisador assume o compromisso de manter o segredo das suas informações.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Caso seja necessário durante a pesquisa, o custo com transporte e alimentação seu e do seu acompanhante será de responsabilidade do pesquisador. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se o(a) senhor(a) tiver algum dano devido a essa pesquisa, poderá solicitar ao pesquisador uma indenização. Se existir qualquer despesa adicional, ela será paga pelo orçamento da pesquisa.

Além disso, o(a) Sr.(a) poderá obter informações sobre o andamento da pesquisa, obtendo inclusive dados parciais, através do contato do responsável da pesquisa pelo telefone (85) 99748.2884. Você não tem obrigação em contribuir para este ou outro estudo. O Sr.(a) poderá interromper sua participação se assim desejar. A qualquer momento o(a) Sr.(a) pode desistir de participar e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 99748.2884. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Apenas os responsáveis pela pesquisa poderão identificar o senhor através dos dados obtidos com esse estudo. E a divulgação dos dados conseguidos com o estudo só será realizada entre demais profissionais estudiosos neste assunto.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Victor Rezende Veras

Instituição: Hospital Universitário Walter Cantídio

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: (85) 99748.2884

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado \_\_\_\_\_, \_\_\_\_anos, RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa.

Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do paciente

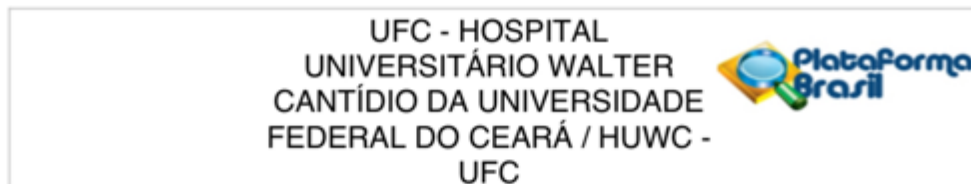
\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_\_\_. Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura de testemunha

## ANEXO D – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DA PREVALÊNCIA, PADRÕES DE MUTAÇÕES GENÉTICAS E RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO EM PACIENTES COM FORMAS GRAVES DE HIPERTRIGLICERIDEMIA

**Pesquisador:** Camila Lopes do Amaral

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41766820.2.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.500.872

#### Apresentação do Projeto:

##### INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia atinge elevadas proporções nos dias de hoje, em decorrência da maior prevalência de diabetes melito, obesidade e outros componentes da síndrome metabólica, e aumenta o risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Pode acontecer sem associação a outras dislipidemias, quando é fenotipicamente classificada como hipertrigliceridemia isolada, ou em associação a valores aumentados de LDL-c, quando é dita dislipidemia mista.

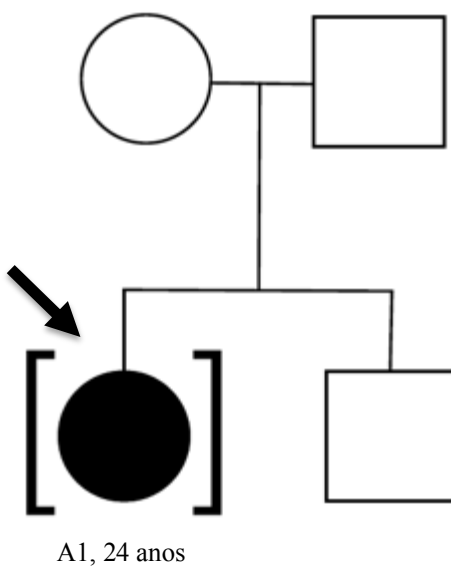
A hipertrigliceridemia é classificada em primária, quando decorrente de distúrbios genéticos, e secundária, quando ocorre em consequência de outras patologias ou uso de determinados tipos de medicamentos.

As causas secundárias são mais frequentes, tais como obesidade, diabetes, alcoolismo, hipotireoidismo, terapia estrogênica, uso de beta-bloqueadores, ou inibidores da protease.

As causas primárias, menos comuns, porém usualmente mais graves, se dividem em hiperquilomicronemia familiar, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia e hiperlipidemia combinada familiar, sendo as duas primeiras associadas a aumentos mais significativos de triglicerídeos. Os genes que, quando mutados, são classicamente responsáveis









<b>Endereço:</b> Rua Coronel Nunes de Melo, 1142			
<b>Bairro:</b> Rodolfo Teófilo		<b>CEP:</b> 60.430-270	
<b>UF:</b> CE	<b>Município:</b> FORTALEZA		
<b>Telefone:</b> (85)3366-8589	<b>Fax:</b> (85)99267-4630	<b>E-mail:</b> cephuwc@huwc.ufc.br	



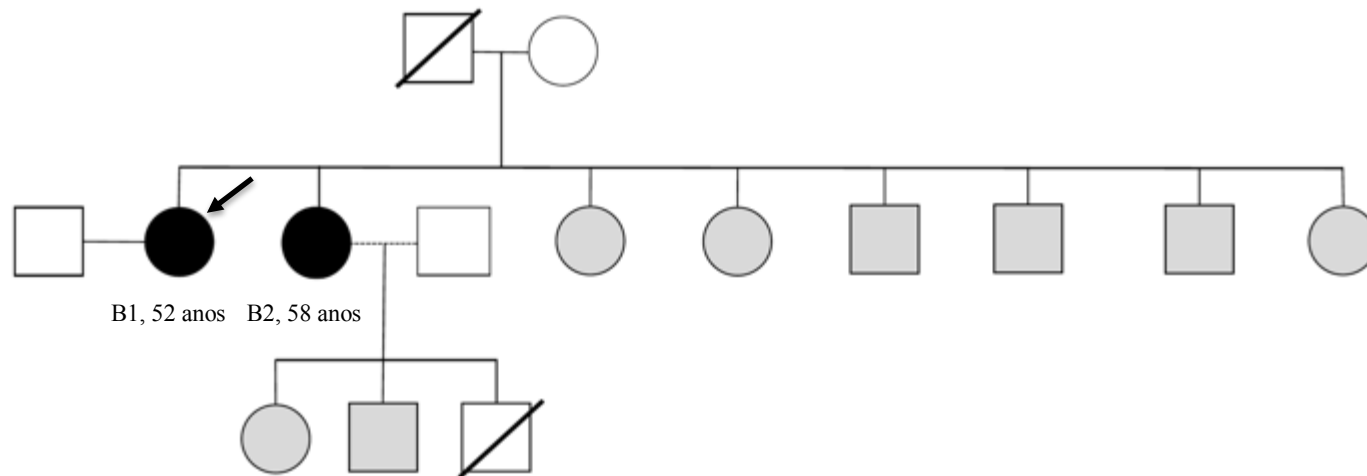
**APÊNDICE A – HEREDOGRAMA DA CASTA A****Casta A**

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

Legenda:

-  Homem
-  Mulher
-  Caso-índice
-   Mutação presente
-   Mutação ausente
-  [ ] Adotado (a)












### APÊNDICE B – HEREDOGRAMA DA CASTA B



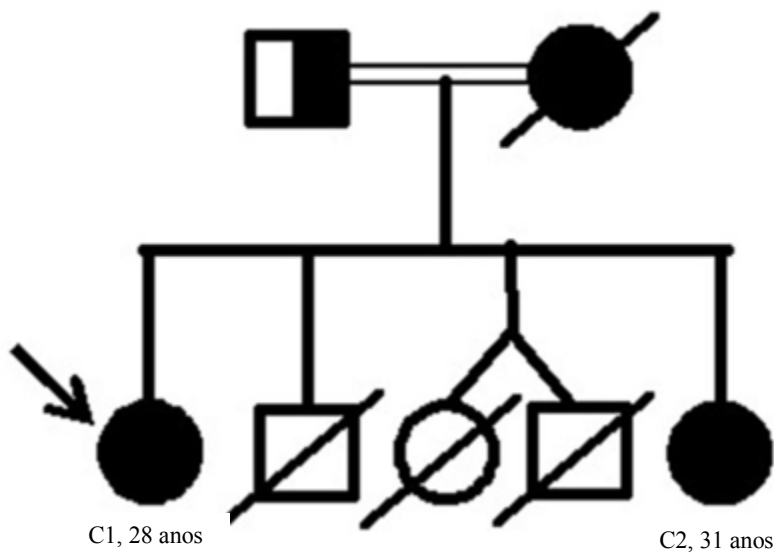
#### Casta B

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

#### Legenda:

-  Homem
-  Mulher
-  Caso-índice
-   Mutação presente
-   Mutação ausente
-   Aguardando avaliação
-   Falecido (a)

### APÊNDICE C – HEREDOGRAMA DA CASTA C













#### Casta C

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

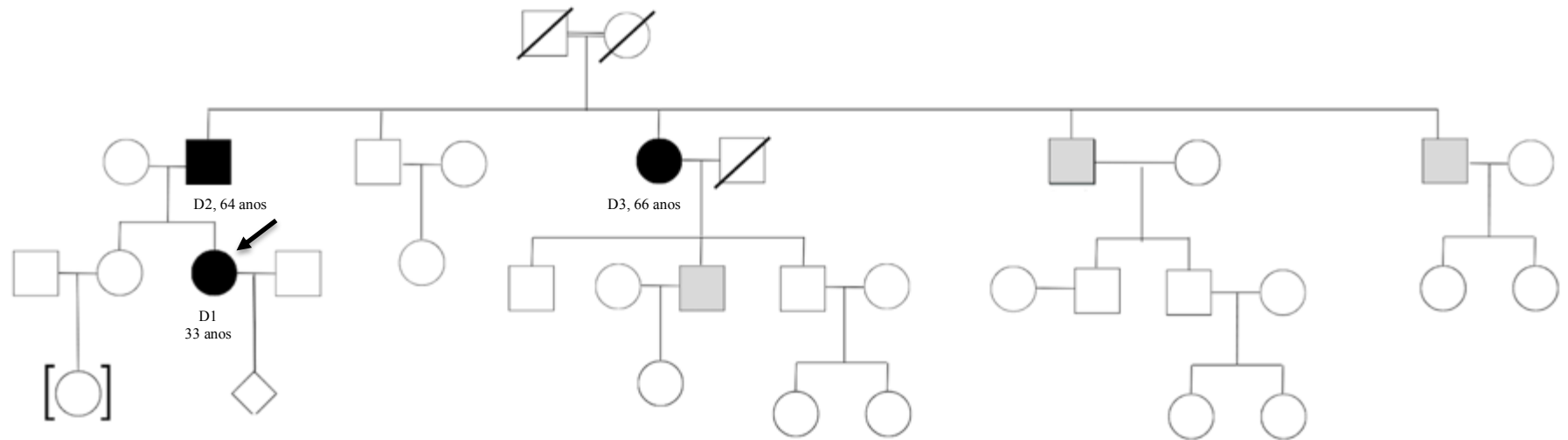
**Obs1:** o progenitor, que ainda está vivo, perdeu seguimento ambulatorial

**Obs2:** a paciente C1 também possui mutação ABCA1 chr9:104.799.831 p.Ser1644Leu G>A (ENST00000374736)

#### Legenda:

-  Homem
-  Mulher
-  Caso-índice
-   Mutação LMNA em homozigose
-   Mutação LMNA em heterozigose
-   Falecido (a)
-  Casamento consanguíneo

### APÊNDICE D – HEREDOGRAMA DA CASTA D



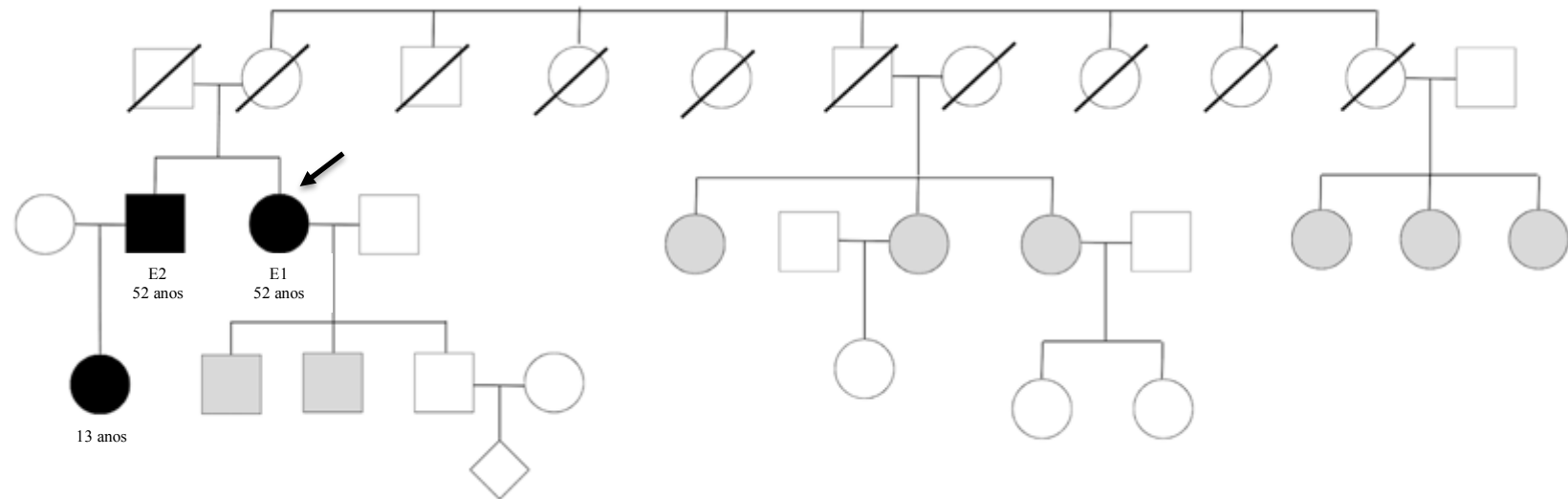
#### Legenda:

- Homem
- Mulher
- Caso-índice
- Mutação presente
- Mutação ausente
- Aguardando avaliação
- Falecido (a)
- Não nascido (em gestação)
- Adotado (a)
- Casamento consanguíneo

#### Casta D

**Mutação:** LMNA chr1:156.136.984 p.Arg482Trp C>T (ENST00000368300)

## APÊNDICE E – HEREDOGRAMA DA CASTA E



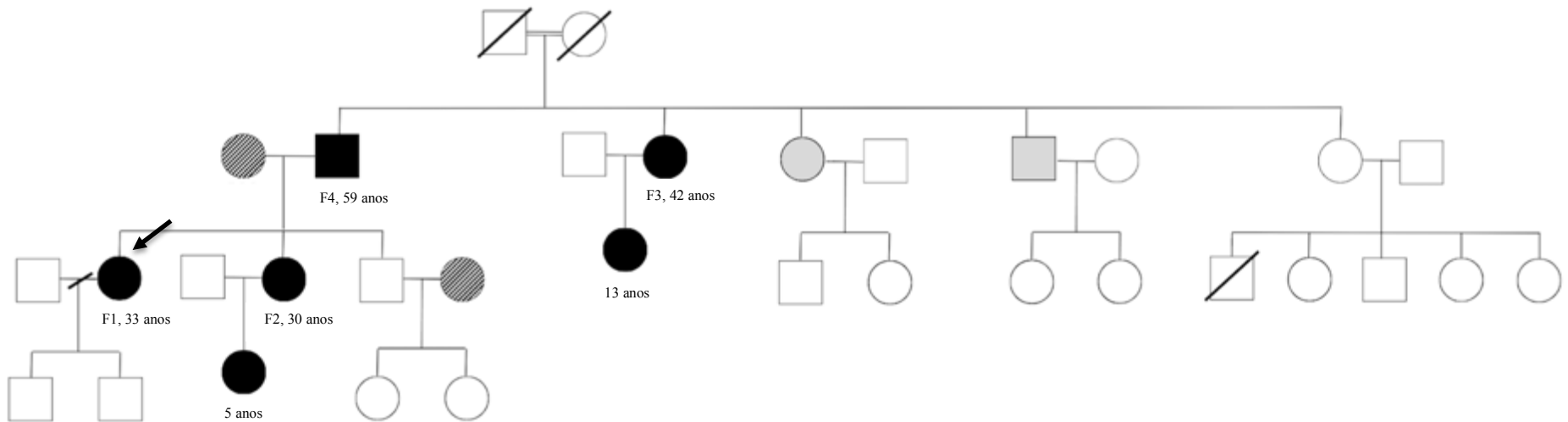
### Legenda:

	Homem
	Mulher
	Caso-índice
	Mutação presente
	Mutação ausente
	Aguardando avaliação
	Falecido (a)
	Não nascido (em gestação)

### Casta E

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

## APÊNDICE F – HEREDOGRAMA DA CASTA F



### Legenda:

- Homem
- Mulher
- Caso-índice
- Mutação LMNA presente
- Mutação ausente
- Mutação LPL presente
- Aguardando avaliação
- Falecido (a)
- Casamento consanguíneo
- Divórcio

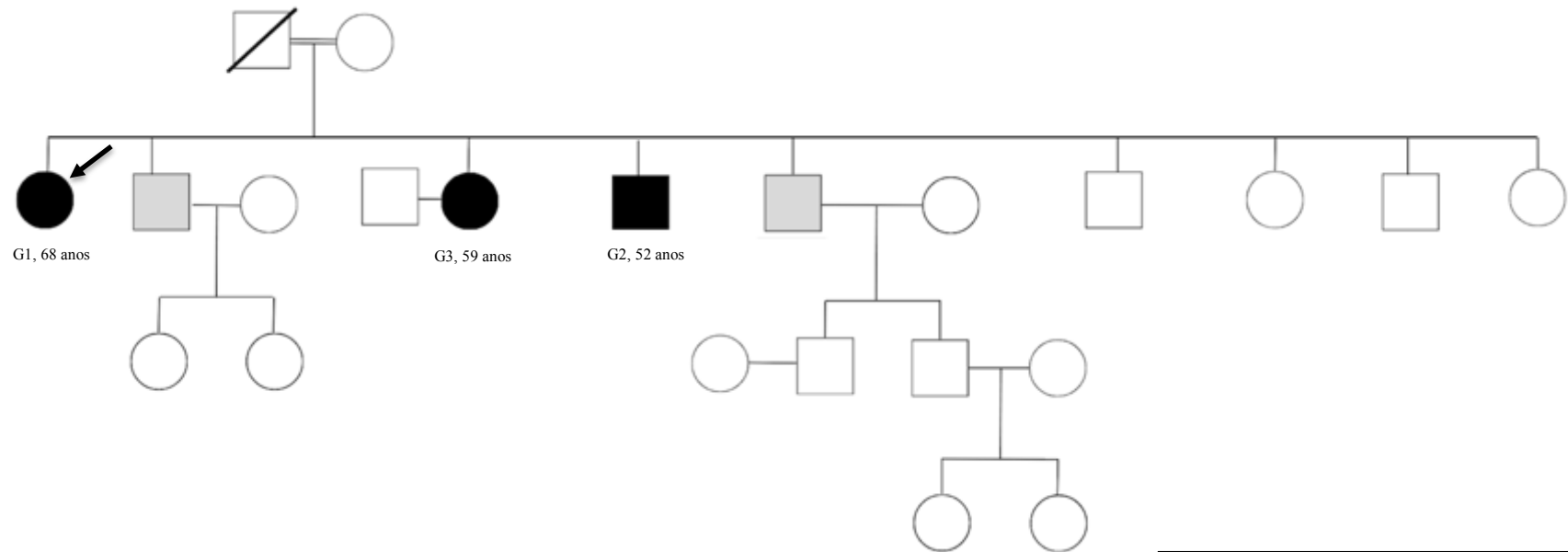
### Casta F

**Mutação:** LMNA chr1:156.108.324 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

**Obs1:** o paciente F4 recusou-se a participar do estudo

**Obs2:** os pacientes com mutação no gene LPL desta família não tinham LPF

## APÊNDICE G – HEREDOGRAMA DA CASTA G















G1, 68 anos

G3, 59 anos

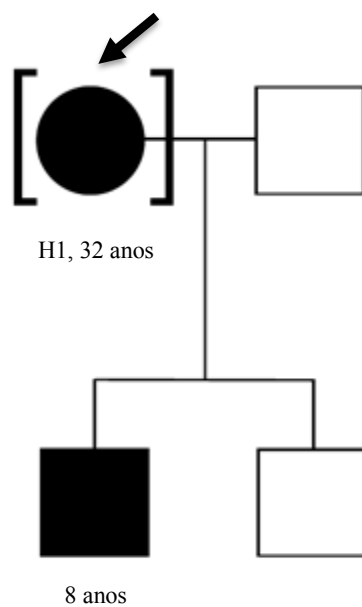
G2, 52 anos

### Legenda:

-  Homem
-  Mulher
-  Caso-índice
-   Mutação LMNA presente
-   Mutação LMNA ausente
-   Aguardando avaliação
-   Falecido (a)
-  Casamento consanguíneo









### Casta G

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

**APÊNDICE H – HEREDOGRAMA DA CASTA H****Casta H**

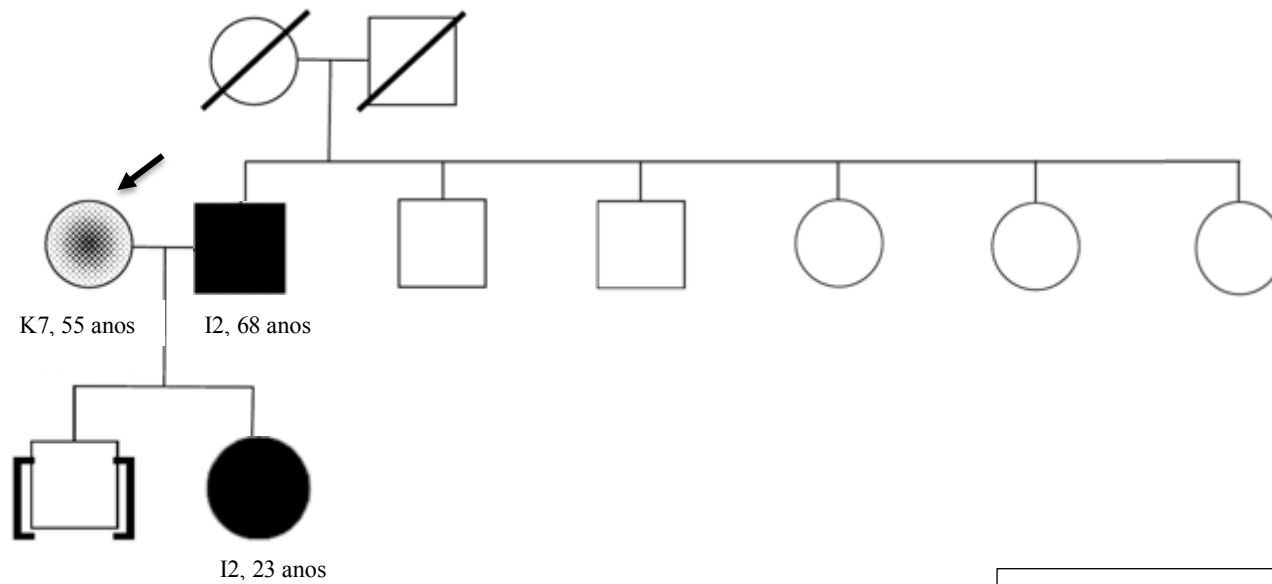
**Mutação:** LMNA chr1:156.108.324 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

Legenda:

-  Homem
-  Mulher
-  Caso-índice
-   Mutação presente
-   Mutação ausente
-  Adotado (a)



### APÊNDICE I – HEREDOGRAMA DA CASTA I



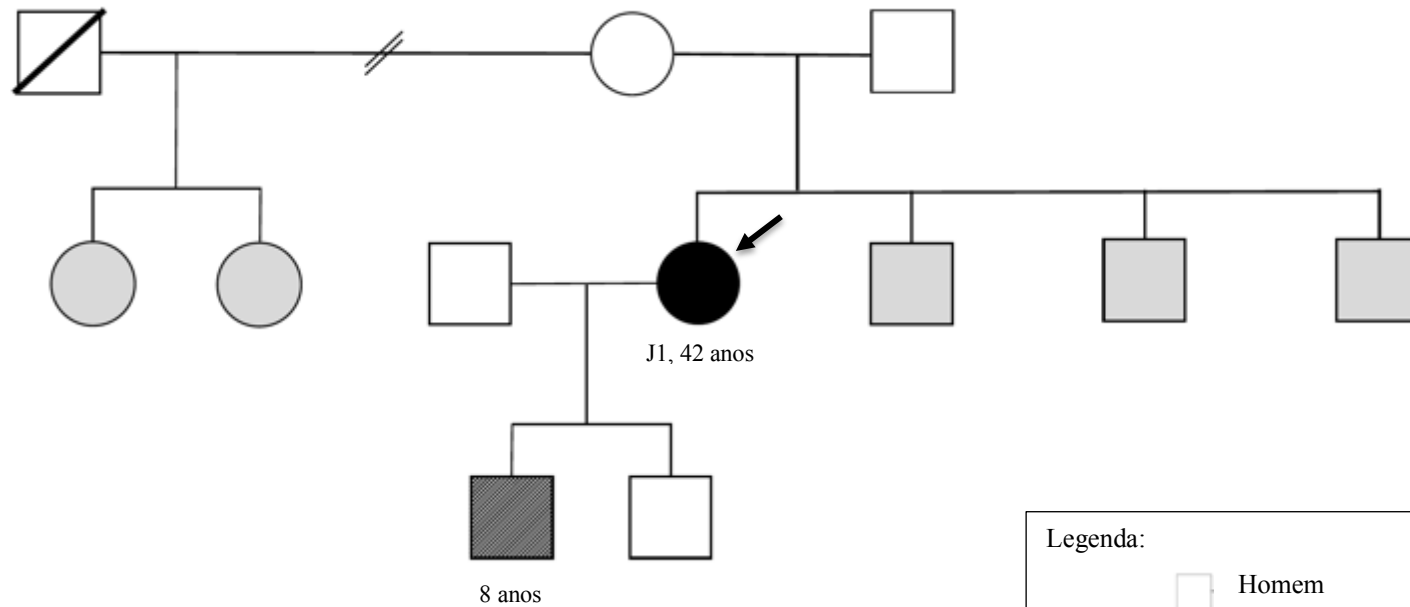
Legenda:

- Homem
- Mulher
- Caso-índice
- Mutação presente
- Mutação ausente
- LPF1
- Falecido (a)
- Adotado (a)

#### Casta I

**Mutação:** LMNA chr1:156.138.533 p.Arg582Cys C>T (ENST00000368300)

### APÊNDICE J – HEREDOGRAMA DA CASTA J



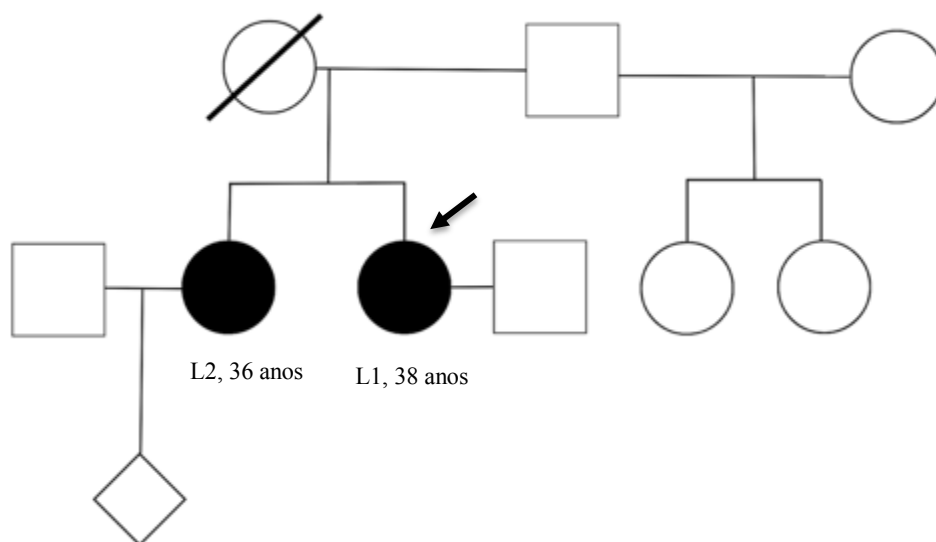
#### Legenda:

- Homem
- Mulher
- Caso-índice
- Mutação PPARG presente
- Mutação ausente
- Mutação ABCA1 presente
- Aguardando avaliação
- Falecido (a)
- Divórcio

#### Casta J

**Mutação:** PPARG chr3:12.416.770 p.Leu298Profs\*41 A>AC (ENST00000287820)

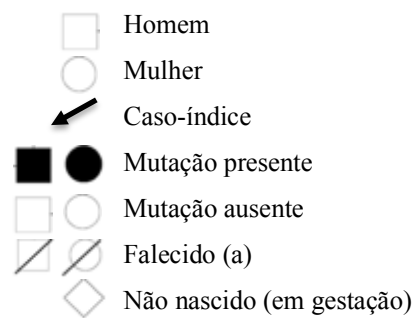
## APÊNDICE L – HEREDOGRAMA DA CASTA L



### Casta L

**Mutação:** PPARG chr3:12.416.770 p.Leu298Profs\*41 A>AC (ENST00000287820)

Legenda:



## APÊNDICE M – PRODUÇÃO CIENTÍFICA

3 Biotech (2022) 12:344  
<https://doi.org/10.1007/s13205-022-03406-w>

REVIEW ARTICLE



## Evaluation of the anti-diabetic drug sitagliptin as a novel attenuate to SARS-CoV-2 evidence-based in silico: molecular docking and molecular dynamics

José Ednéio da Cruz Freire<sup>1,2,3</sup> · José Edvar Monteiro Júnior<sup>4</sup> · Daniel Pascoalino Pinheiro<sup>5</sup> · Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima<sup>1,2,3,6</sup> · Camila Lopes do Amaral<sup>1,2,3</sup> · Victor Rezende Veras<sup>1,2</sup> · Mayara Ponte Madeira<sup>1,2,3,7</sup> · Erika Bastos Lima Freire<sup>1,2,3,7</sup> · Renan Galvão Ozório<sup>1,2</sup> · Virgínia Oliveira Fernandes<sup>1,2,3,8</sup> · Ana Paula Dias Rangel Montenegro<sup>1</sup> · Raquel Carvalho Montenegro<sup>2</sup> · Jeová Keny Baima Colares<sup>3</sup> · Renan Magalhães Montenegro Júnior<sup>1,2,3,8</sup>

Received: 30 July 2022 / Accepted: 30 September 2022 / Published online: 7 November 2022  
 © King Abdulaziz City for Science and Technology 2022

### Abstract

The current outbreak of COVID-19 cases worldwide has been responsible for a significant number of deaths, especially in hospitalized patients suffering from comorbidities, such as obesity, diabetes, hypertension. The disease not only has prompted an interest in the pathophysiology, but also it has propelled a massive race to find new anti-SARS-CoV-2 drugs. In this scenario, known drugs commonly used to treat other diseases have been suggested as alternative or complementary therapeutics. Herein we propose the use of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 (DPP<sub>4</sub>) used to treat type-II diabetes, as an agent to block and inhibit the activity of two proteases, 3CL<sup>pro</sup> and PL<sup>pro</sup>, related to the processing of SARS-CoV-2 structural proteins. Inhibition of these proteases may possibly reduce the viral load and infection on the host by hampering the synthesis of new viruses, thus promoting a better outcome. In silico assays consisting in the modeling of the ligand sitagliptin and evaluation of its capacity to interact with 3CL<sup>pro</sup> and PL<sup>pro</sup> through the prediction of the ligand bioactivity, molecular docking, overlapping of crystal structures, and molecular dynamic simulations were conducted. The experiments indicate that sitagliptin can interact and bind to both targets. However, this interaction seems to be stronger and more stable to 3CL<sup>pro</sup> ( $\Delta G = -7.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), when compared to PL<sup>pro</sup> ( $\Delta G = -7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). This study suggests that sitagliptin may be suitable to treat COVID-19 patients, beyond its common use as an anti-diabetic medication. In vivo studies may further support this hypothesis.

**Keywords** COVID-19 · iDPP<sub>4</sub> · Sitagliptin · 3CL<sup>pro</sup> · PL<sup>pro</sup> · Anti-SARS-CoV-2

### Introduction

The 2019 coronavirus disease (COVID-19) was first reported in Wuhan, China, and it is caused by a novel  $\beta$ -*Coronavirus*, a zoonotic emerging pathogen identified in 2019. Systemic complications associated with COVID-19 disease, usually involve gastrointestinal infections, renal injury, heart failure (Amaral et al. 2022), leading to a relatively high mortality rate. Since the clinical manifestations of this disease resemble those caused by the classic SARS-CoV virus, the new

pathogen was named SARS-CoV-2. COVID-19 has been reported as the most devastating outbreak known to humans to date being responsible (Singh et al. 2021, 2022), only in Brazil, for a total of 683,965 deaths (<https://covid.saude.gov.br/>), until August 2022.

All CoVs are featured by a positive single-stranded RNA (Freire et al. 2020), and the increased lethality of this group is partly related to the presence of a high mutation rate due to their propensity to errors during the replication. In addition, it has been shown that during the infection, a mixture of different CoVs viral strains commonly causes an RNA homologous recombination of around 20% (Denison et al. 2011), which is assumed to explain the high tropism and pathogenicity the virus presents to the host (Cui et al. 2019).

✉ José Ednéio da Cruz Freire  
jednesio@gmail.com

Extended author information available on the last page of the article



# Certificado

O trabalho científico

## FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA - A LONG JOURNEY TO DIAGNOSIS

dos autores CAMILA LOPES DO AMARAL; LARISSA LUNA QUEIROZ; LORENA TAÚSZ TAVARES RAMOS; LUANA MATOS DE SOUZA; VICTOR REZENDE VERAS; FÁBIA KARINE DE MOURA LOPES; MARIA HELANE GURGEL CASTELO; VIRGINIA OLIVEIRA FERNANDES CORTEZ; RENAN MAGALHÃES MONTENEGRO JUNIOR, foi apresentado por CAMILA LOPES DO AMARAL, no formato POSTER IMPRESSO durante o **35º CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA**, realizado no período de 03 a 07 de setembro de 2022, no Transamerica Expo Center em São Paulo-SP.

07 de setembro de 2022.

Para validar este certificado, acesse:  
<https://congresso.sbem.itarget.com.br/certificado/auth/validar> - Código de validação: 7UzHM0DnXX



**Marise Lazzaretti Castro**  
Presidente do 35º CBEM



**Paulo Augusto Carvalho Miranda**  
Presidente da Comissão Científica  
do 35º CBEM



**Cesar Luiz Boguszewski**  
Presidente da SBEM

**Realização**





# ENDO 2021

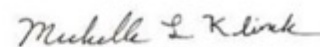
## Certificate of Poster Abstract Presentation

The Endocrine Society certifies that

**Camila Lopes do Amaral, MD**, Victor Rezende Veras, MD, Jéssica Silveira Araújo, MD, Samuel Aguiar Amancio, MD, Duilio Reis da Rocha, Filho, PhD, Newton de Albuquerque Alves, MD, Renata Carvalho Alencar, Master, Ana Rosa Quidute, PhD,  
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil.

presented at the Annual Meeting of the Endocrine Society – ENDO 2021,  
held virtually on March 20–23, 2021:

*ACTH Producing Mediastinal Tumor - Multidisciplinary Approach*



Michelle L. Klinke  
Director, Education  
Endocrine Society



# CERTIFICADO

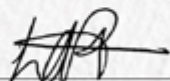
Campina Grande, 22 de maio de 2022

Para os devidos fins, declara-se que

**JOANNAH HÜBNER, IVO RAFAEL CUNHA BRAGA, DAVI TITO PEREIRA SOBREIRA, NAÍSE LIMA MOURÃO SOARES, LÚCIO SOARES E SILVA NETO, VICTOR REZENDE VERAS**

são autores do capítulo "OSTEOPOROSE" no livro *Endocrinologia em casos clínicos* - ISBN: 978-65-5381-015-0, sob o selo editorial 'Editora Ampla'.

DOI do capítulo: 10.51859/ampla.ecc136.1122-5



Leonardo Tavares  
Editora Ampla  
CNPJ 28.002.132/0001-71



Para fins de validação, a publicação poderá ser encontrada no portal [www.ampllaeditora.com.br](http://www.ampllaeditora.com.br)