



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

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E HISTÓRIA
NATURAL DE LIPODISTROFIAS GENÉTICAS

FORTALEZA

2024

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E HISTÓRIA NATURAL
DE LIPODISTROFIAS GENÉTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

FORTALEZA

2024

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)

L698c Lima, Grayce Ellen da Cruz Paiva.

Caracterização clínica, composição corporal e história natural de lipodistrofias genéticas /
Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima. – 2024.

138 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior.

1. lipodistrofia. 2. diagnóstico. 3. rastreamento. 4. absorciometria de fóton. 5. Dobras
cutâneas. I. Título.

CDD610

GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E HISTÓRIA NATURAL
DE LIPODISTROFIAS GENÉTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Ciências Médicas.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof^ª. Dr^ª. Maria Cristina Foss-Freitas
Universidade de Michigan, USA

Prof. Dr. Wallace Rodrigues de Holanda Miranda
Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Prof^ª. Dr^ª. Thais Gelenske Braga e Oliveira
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. João Eduardo Nunes Salles
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP)

A Deus.

À minha família, em especial meu marido
Romulo e meus filhos Carlos Eduardo,
Leonardo e Giovana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por abençoar cada dia da minha vida, iluminar meu caminho e me fortalecer para seguir adiante.

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, dedico minha sincera gratidão. Seus ensinamentos, ética exemplar e estímulo constante à busca do conhecimento foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico e profissional. Agradeço por acreditar em meu trabalho, confiar em minha capacidade e pela amizade e paciência demonstradas ao longo deste percurso. Sua dedicação como médico, professor e pesquisador deixou uma marca significativa na minha jornada.

Aos professores Maria Cristina Foss, Thaís Gelenske, Wallace Miranda e João Eduardo Nunes Salles, membros da banca examinadora, agradeço por terem gentilmente aceitado participar deste processo avaliativo. Sei que vossas agendas são bastante apertadas e valorizo imensamente o tempo e o esforço dedicados a esta avaliação.

Expresso minha profunda gratidão aos pacientes com lipodistrofia do Hospital Universitário Walter Cantídio. São vocês a razão fundamental para a realização deste trabalho. Suas experiências e desafios inspiraram e guiaram esta pesquisa, e é para beneficiar e melhorar suas vidas que dedicamos nosso esforço e dedicação. Muito obrigado por compartilharem suas jornadas conosco.

Aos colegas de pós-graduação, agradeço pelas reflexões, críticas e sugestões, especialmente a Mayara, Érika, Victor, Lorena e Karine por sua disciplina, organização e disponibilidade.

Expresso meu sincero agradecimento à Virgínia, uma professora e amiga excepcional e altruísta. Sua generosidade e orientação não apenas me fizeram sentir capaz de contribuir efetivamente ao seu lado no ambulatório de lipodistrofia, mas também foram fundamentais para o sucesso deste trabalho. Sua dedicação e apoio foram inestimáveis.

Agradeço aos amigos e colegas que contribuíram para o pleno funcionamento do ambulatório de lipodistrofia: Jéssica, Lana Lívia, Larissa, e especialmente à Amanda Flor, que desempenhou papel de minha "memória acessória". A colaboração de cada um de vocês foi fundamental para o sucesso e eficiência do ambulatório.

Aos residentes de Endocrinologia, expresso meu agradecimento pela responsabilidade nos atendimentos aos pacientes com lipodistrofia e pelo constante estímulo ao estudo.

Agradeço também aos biólogos Ednésio e Daniel, cuja ajuda foi fundamental para minha compreensão da biologia molecular. Além disso, meu reconhecimento ao grande Brasil, cuja contribuição foi crucial na análise e interpretação estatística dos dados científicos. Cada um de vocês desempenhou um papel valioso no desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigado.

Agradeço de coração a todas as amigas dos grupos Endodivas, Mundiadivas, Oficial divas e Programação Infantil, que foram fontes valiosas de apoio psicológico nos momentos desafiadores. Seja através de cafés reconfortantes, caronas solidárias ou simplesmente pela compreensão e amizade, vocês foram fundamentais para me ajudar a sobreviver e conciliar os desafios da maternidade e da vida de mulher durante este período de estudo. Agradeço por cada gesto de solidariedade e amizade, que tornaram essa jornada mais leve e significativa

Agradeço profundamente aos meus familiares, que compreenderam minha ausência em algumas ocasiões devido às demandas da pós-graduação. Seu acolhimento e apoio foram essenciais para minha jornada acadêmica. O suporte e a compreensão de vocês foram pilares essenciais que me permitiram dedicar-me aos estudos. Obrigado por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais desafiadores.

RESUMO

As lipodistrofias genéticas (LG) constituem um grupo raro de enfermidades associadas a graves complicações metabólicas. A escassez de dados sobre a história natural dessas doenças, especialmente no contexto brasileiro, destaca a necessidade de estudos abrangentes. As características fenotípicas desempenham um papel crucial no diagnóstico das LG. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas, a composição corporal e a história natural das LG (lipodistrofia generalizada congênita - LGC - e a lipodistrofia parcial familiar - LPF) e estabelecer pontos de corte para medidas de composição corporal que possam contribuir para o rastreamento e diagnóstico clínico. Trata-se de um estudo transversal, conduzido no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica da Universidade Federal do Ceará/EBSERH, entre maio de 2022 a outubro de 2023. Foram obtidos dados clínicos, de composição corporal, laboratoriais e de imagem dos pacientes com diagnóstico de LG confirmado por teste genético e foram selecionados grupos controle pareados em gênero, idade e índice de massa corporal para comparação das medidas de composição corporal. Foram selecionados 62 pacientes com LG (29 com LGC e 33 com LPF). A maioria era formada por mulheres (69%). A idade média foi de 32 ± 18 anos, variando de 2 a 68 anos, sendo menor no subtipo LGC (22 ± 12 anos). A doença hepática foi a complicação mais comum, observada em 83% dos casos (72% na LGC e 100% na LPF). A prevalência de diabetes mellitus (DM) foi de 70% (79% na LGC e 61% na LPF). A polineuropatia periférica (PN) ocorreu em 64% dos pacientes com DM (61% na LGC e 68% na LPF), seguida por nefropatia em 49% (57% na LGC e 39% na LPF) e retinopatia em 33% (48% na LGC e 13% na LPF). A cardiomiopatia ocorreu em 63% dos pacientes (74% da LGC e 43% da LPF). A idade ao diagnóstico foi menor na LGC para todos os desfechos. Desde o início do acompanhamento, cinco pacientes com LGC faleceram, enquanto nenhum paciente com LPF morreu. A análise da composição corporal revelou diferenças entre os pacientes com LGC e LPF em todos os parâmetros avaliados pelas dobras cutâneas (DC) e pela absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), exceto a DC da panturrilha, semelhante entre os dois subtipos. A curva ROC permitiu estabelecer pontos de corte (8 mm para DC da panturrilha, 15 mm para DC da coxa e 23,2% para percentagem de gordura nas pernas - PGP) com boa acurácia no rastreamento e diagnóstico clínico das LG. Este estudo abrangeu uma ampla gama de LG e revelou alta prevalência de doença hepática, DM, PN, nefropatia, retinopatia e cardiomiopatia. Para todos esses desfechos mórbidos, a idade de diagnóstico foi menor na LGC. As evoluções desfavoráveis de infecções e cirrose levaram à

morte precoce, sobretudo na LGC. Identificamos novos pontos de corte para a DC da coxa e a PGP, com alta acurácia. De forma inédita, também estabelecemos um ponto de corte para a DC da panturrilha, sugerindo este parâmetro como útil para o rastreamento e diagnóstico clínico das LG.

Palavras-chave: lipodistrofia; diagnóstico; rastreamento; CGL; FPL; história natural, absorciometria de fóton, dobras cutâneas.

ABSTRACT

Genetic lipodystrophies (GL) are a rare group of diseases associated with severe metabolic complications. The scarcity of data on the natural history of these diseases, especially in the Brazilian context, highlights the need for comprehensive studies. Phenotypic characteristics play a crucial role in the diagnosis of GL. The aim of this study was to compare the clinical characteristics, body composition, and natural history of GL (congenital generalized lipodystrophy - CGL - and familial partial lipodystrophy - FPL) and to establish cut-off points for body composition measurements that can contribute to screening and clinical diagnosis. This is a cross-sectional study, conducted at the Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome outpatient clinic of the Federal University of Ceará/EBSERH, between may 2022 and october 2023. Clinical, body composition, laboratory, and imaging data were obtained from patients with a diagnosis of GL confirmed by genetic testing, and control groups matched for gender, age, and body mass index were selected to compare body composition measurements. A total of 62 patients with GL were selected (29 with CGL and 33 with FPL). The majority were women (69%). The mean age was 32 ± 18 years, ranging from 2 to 68 years, being lower in the CGL subtype (22 ± 12 years). Liver disease was the most common complication, observed in 83% of cases (72% in CGL and 100% in FPL). The prevalence of diabetes mellitus (DM) was 70% (79% in CGL and 61% in FPL). Peripheral polyneuropathy (PN) occurred in 64% of patients (61% in CGL and 68% in FPL), followed by nephropathy in 49% (57% in CGL and 39% in FPL) and retinopathy in 33% (48% in CGL and 13% in FPL). Cardiomyopathy occurred in 63% of the patients (74% of the CGL and 43% of the FPL). Age at diagnosis was lower in the CGL for all outcomes. Since the start of follow-up, five patients with CGL have died, while no patients with FPL have died. The analysis of body composition revealed differences between patients with CGL and FPL in all parameters evaluated by skinfolds and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), except for calf skinfold, which was similar between the two subtypes. The ROC curve allowed the establishment of cut-off points (8 mm for calf skinfold, 15 mm for thigh skinfold, and 23.2% for leg fat percentage - LFP) with good accuracy in the screening and clinical diagnosis of GL. This study covered a wide range of GL and revealed a high prevalence of liver disease, DM, NP, nephropathy, retinopathy, and cardiomyopathy. For all of these morbid outcomes, the age at diagnosis was lower in the CGL. The unfavorable evolution of infections and cirrhosis led to early death, especially in CGL. We identified new cut-off points for the thigh skinfold and LFP, with high accuracy. For the first

time, we also established a cut-off point for calf skinfold, suggesting this parameter as useful for screening and clinical diagnosis of GL.

Keywords: lipodystrophy; diagnosis; screening; CGL; FPL; natural history, photon absorptiometry, Skinfolds.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Classificação da lipodistrofia de acordo com a intensidade do acometimento do tecido adiposo	22
Figura 2	Modelo de biossíntese dos triglicerídeos no interior dos adipócitos	23
Figura 3	Achados característicos de paciente com LGC 1	25
Figura 4	Achados característicos de paciente com LGC 2	26
Figura 5	Achados característicos de paciente com LPF 1	29
Figura 6	Achados característicos de paciente com LPF 2	30
Figura 7	Achados característicos de paciente com LPF 3	31
Figura 8	Achados característicos de paciente com lipodistrofia parcial adquirida	33
Figura 9	Fisiopatologia da deposição de gordura ectópica	34
Figura 10	As vias de sinalização da insulina	35
Figura 11	Modelos de avaliação da composição corporal conforme números de compartimentos analisados	38
Figura 12	Fluxograma de seleção dos pacientes	54
Figura 13	Achados físicos em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC)	58
Figura 14	Achados físicos em pacientes com lipodistrofia parcial familiar (LPF)	59
Figura 15	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando a taxa de sobrevivência entre pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita e com Lipodistrofia Parcial Familiar	72
Figura 16	Curva ROC para estabelecimento de critério diagnóstico para lipodistrofia independentemente do grau de acometimento e do gênero, utilizando o critério de Youden	75
Figura 17	Gráficos de dispersão das medidas de composição corporal de pacientes com lipodistrofia e dos grupos controles	76
Figura 18	Correlação entre parâmetros que podem ser utilizados para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia	78

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Comparação das vantagens e desvantagens entre os métodos de avaliação da 38
composição corporal
- Tabela 2 Dados demográficos e clínicos de pacientes com lipodistrofia genética 54
acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 3 Variantes genéticas observadas nos pacientes com lipodistrofia genética 56
acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 4 Dados da composição corporal obtidos por antropometria de pacientes com 59
lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 5 Dados da composição corporal obtidos por DXA de pacientes com 60
lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 6 Comparação entre os parâmetros de composição corporal por antropometria 62
e por DXA entre indivíduos com lipodistrofia genética, de acordo com o
gênero
- Tabela 7 Anormalidades lipídicas e suas complicações em pacientes com lipodistrofia 62
genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 8 Dados clínicos e laboratoriais relacionados à resistência à insulina, DM e 64
complicações macrovasculares de pacientes com lipodistrofia genética
acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 9 Complicações microvasculares e dados renais observados em pacientes 66
lipodistrofia e diabetes melitus genética acompanhados na unidade
BRAZLIPO – CE
- Tabela 10 Achados hepáticos observados em pacientes com lipodistrofia genética 68
acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 11 Doenças cardiovasculares observadas em pacientes diabéticos com 69
lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 12 Dados sobre mortalidade em pacientes com lipodistrofia genética 71
acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
- Tabela 13 Dados clínicos da composição corporal (antropometria e DXA) de pacientes 73
com Lipodistrofia Generalizada Congênita e Lipodistrofia Parcial Familiar e
seus respectivos grupos controle

Tabela 14 Comparação entre os pontos de corte para rastreamento e diagnóstico clínico 77
de lipodistrofia genética de acordo com o gênero e grau de acometimento do
tecido adiposo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-STE: Ecocardiografia bidimensional speckle-tracking

AE: Aumento de átrio esquerdo

AGL: Ácidos graxos livres

AGPAT2: Gene 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase 2

AGPAT2: Proteína 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase 2

AVC: Acidente vascular cerebral

AUC: área sob a curva ROC

BRAZLIPO: Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies

BSC2: Gene da biogênese de gotículas lipídicas associada à seipina

CAVI: Gene Caveolin1

CAVIN: Gene caveolae associated protein 1

CC: Circunferência de cintura

Clcr: Clearance de creatinina

Cr: Creatinina sérica

DAC: Coronariopatia

DAOP: Doença arterial obstrutiva periférica

DC: Dobra cutânea

DCSE: Dobra cutânea subescapular

DCV: Doença cardiovascular

DLP: Dislipidemia

DM: Diabetes melitus

Dx: Diagnóstico

DXA: Absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA)

EBSERH: Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECO: Ecocardiograma

FE: Fração de ejeção

FIB4: Índice de fibrose 4

FMR: *Fat mass ratio*

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

HiperTG: Hipertrigliceridemia

HOMA-IR: Modelo homeostase para resistência à insulina
HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio
HVE: Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IGF-1: Insulin-like Growth Factor
IMC: Índice de massa corporal
Köb: Índice de Köbberling
LACAM: Laboratório de Antropometria e Composição Corporal
LD: Todos os pacientes com lipodistrofia
Lep-R: Receptores de leptina
LGC 1: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 1
LGC 2: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 2
LGC: Lipodistrofia Generalizada Congênita
LMNA: Gene da laminina A/C,
LPA: Lipodistrofia parcial adquirida
LPF 2: Lipodistrofia parcial familiar tipo 2
LPF 3: Lipodistrofia parcial familiar tipo 3
LPF: Lipodistrofia parcial familiar
MASH: Esteatohepatite associada à doença metabólica
MASLD: Doença hepática esteatótica metabólica
MG pernas / MG total: Massa gorda nas pernas/Massa gorda total
MG tronco / MG total: Massa gorda no tronco/Massa gorda total
MMII: Membros inferiores
NA: Neuropatia autonômica
PGB: Percentagem de gordura nos braços
PGC: Percentagem de gordura corporal
PGP: Percentagem de gordura nas pernas
PGT: percentagem de gordura no tronco
PN: Polineuropatia diabética
PPAR γ : Gene do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo
RA/C: Relação albumina/creatinina de amostra simples de urina
RI: resistência à insulina
RNM: Ressonância nuclear magnética
ROC: Receiver Operating Characteristic

SD: Desvio padrão
SED: Serviço de Endocrinologia e Diabetes
SGL: Strain global longitudinal
SOP: Síndrome dos ovários policísticos
SSB: Síndrome de Barraquer-Simons
TAB: Tecido adiposo branco
TALE: Termo de assentimento livre e esclarecido
TAV: Tecido adiposo visceral
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO: Transaminase oxalacética
TGP: Transaminase pirúvica
TTO: Tratamento
UFC: Universidade Federal do Ceará
UFRN: Universidade Federal do Rio Grande do Norte
UPC: Unidade de Pesquisa Clínica
TAV (cm³): Tecido adiposo visceral em volume
TAV (g): Tecido adiposo visceral em massa

LISTA DE SÍMBOLOS

mg/dL	Miligrama por decilitro
%	percentagem
uUI/mL	Microunidades por mililitro
g	Gramas
cm ³	Centímetros cúbicos
mm	milímetro
cm	centímetro
m	metro
mL/min	Mililitro por minuto
kg	quilo
%G	Percentagem de gordura
N	número
p	significância
U/L	Unidades por litro
>	Maior que
<	Menor que
♀	Feminino
♂	Masculino

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Classificação	22
1.1.1	Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC)	22
1.1.2	Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA)	27
1.1.3	Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF)	27
1.1.4	Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA)	Erro! Indicador não definido.
1.1.5	Outras Lipodistrofias	Erro! Indicador não definido.
1.2	Fisiopatologia	32
1.2.1	Resistência à insulina	33
1.2.2	Efeitos da leptina	35
1.3	Composição corporal e métodos de avaliação clínica	35
1.4	Diagnóstico	37
2	JUSTIFICATIVA	41
3	OBJETIVOS	42
3.1	Objetivo geral	42
3.2	Objetivos específicos	42
4	MÉTODOS	43
4.1	Desenho do estudo	43
4.2	CrITÉRIOS de seleção	43
4.3	Coleta de dados	44
4.3.1	Avaliação clínica	44
4.3.2	Exame Físico	45
4.3.3	Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica	45
4.3.4	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	45
4.3.5	Diagnóstico de Dislipidemia	45
4.3.6	Diagnóstico de Neuropatia	46
4.3.7	Diagnóstico de Nefropatia	46
4.3.8	Diagnóstico de Retinopatia	47
4.3.9	Diagnóstico de Doença Hepática	47
4.3.10	Composição corporal – Protocolo BRAZLIPO	47
4.3.11	Exames laboratoriais	49
4.3.12	Exames de imagem	49
4.4	Aspectos éticos	51
4.5	Análise estatística	51
5	RESULTADOS	53

5.1 Dados clínicos da primeira consulta	56
5.2 Composição corporal.....	58
5.3 Análise comparativa da composição corporal em pacientes com lipodistrofia de acordo com o gênero.....	60
5.4 Dislipidemia e pancreatite	61
5.5 Resistência à insulina e DM	63
5.6 Complicações microvasculares.....	65
5.7 Doença hepática esteatótica metabólica	67
5.8 Doença cardiovascular	68
5.9 Lesões ósseas	69
5.10 Outros achados	69
5.11 Mortalidade.....	70
5.12 Comparação com grupo controle.....	72
5.12.1 Comparação da composição corporal por antropometria e DXA entre os pacientes com lipodistrofia e seus respectivos grupos controle.....	72
5.12.2 Análise de curva ROC para DC da panturrilha, DC de coxa e PGP em pacientes com LGC e LPF independente de gênero e subtipo	74
5.12.3 Aplicação dos critérios das medidas de composição corporal obtidos para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia	74
5.12.4 Análise de curva ROC para DC da panturrilha, de coxa e PGP em pacientes com LGC e LPF de acordo com gênero e subtipo	75
5.12.5 Correlação entre parâmetros de composição corporal no rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia.....	77
6 DISCUSSÃO	78
7 CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICE A	104
APÊNDICE B.....	109
APÊNDICE C	110
APÊNDICE D	115
APÊNDICE E.....	131

1 INTRODUÇÃO

A lipodistrofia é um grupo heterogêneo de enfermidades, caracterizados primordialmente por anormalidade na distribuição do tecido adiposo, um órgão crucial para o armazenamento energético e a síntese de diversas citocinas essenciais ao metabolismo. As síndromes lipodistróficas frequentemente se manifestam através de um quadro clínico complexo, incluindo desordens metabólicas como resistência à insulina, diabetes mellitus (DM) e hipertrigliceridemia (HiperTG), predispondo a desfechos clínicos adversos. O impacto multissistêmico dessas condições engloba uma ampla gama de complicações, afetando órgãos vitais como pâncreas (pancreatite aguda), fígado (doença hepática esteatótica metabólica - MASLD - e insuficiência hepática crônica/cirrose), coração (cardiomiopatia e coronariopatia - DAC), vasos sanguíneos (doença arterial obstrutiva periférica - DAOP), cérebro (acidente vascular cerebral - AVC), olhos (retinopatia) e sistema nervoso (neuropatias periférica - PN - e autonômica - NA), culminando em redução significativa da qualidade de vida e aumento da mortalidade precoce (GARG, 2011; ZAMMOURI et al., 2021).

As lipodistrofias costumam ser subdivididas conforme o padrão de acometimento do tecido adiposo em generalizada e parcial. A forma generalizada caracteriza-se pela perda total ou quase total do tecido adiposo corporal, ao passo que a forma parcial se restringe à perda de tecido adiposo em segmentos corporais específicos. Adicionalmente, a etiologia das síndromes lipodistróficas é categorizada em hereditária ou adquirida, oferecendo um arcabouço para o entendimento clínico e genético destas desordens (BROWN et al., 2016; GARG, 2015).

Didaticamente, as lipodistrofias são agrupadas em quatro principais grupos: lipodistrofia generalizada congênita (LGC), lipodistrofia generalizada adquirida (LGA), lipodistrofia parcial familiar (LPF) e lipodistrofia parcial adquirida (LPA), conforme mostrado na figura 1 (GARG, 2004; HANDELSMAN et al., 2013). Notavelmente, a incidência da LPA tem aumentado significativamente, em parte devido à prevalência do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e às consequências do seu tratamento (SANTOS et al., 2018). No entanto a lipodistrofia associada ao HIV tem sido estudada a parte devido a diferenças na sua fisiopatologia e apresentação clínica, quando comparada com as outras formas raras de lipodistrofia.

Figura 1 – Classificação da lipodistrofia de acordo com a intensidade do acometimento do tecido adiposo

		Genética	Adquirida		
	Generalizada	<ul style="list-style-type: none"> - Doença autossômica recessiva - Deficiência de tecido adiposo desde o nascimento - Anormalidades metabólicas: frequentemente surgem na infância 	<ul style="list-style-type: none"> - Associada a doenças autoimunes - Perda gradual de tecido adiposo (infância ou adolescência) - Anormalidades metabólicas: frequentemente surgem na infância 		
	Parcial	<ul style="list-style-type: none"> - Doença autossômica dominante - Perda de tecido adiposo por volta da puberdade - Anormalidades metabólicas: Comuns na vida adulta 	<ul style="list-style-type: none"> - Associada a doenças autoimunes - Perda de tecido adiposo na infância ou adolescência - Anormalidades metabólicas: Varia quanto a severidade 		

Fonte: Adaptada de GUPTA, Nidhi et al., 2016.

Legenda: Em vermelho, acometimento do tecido adiposo em > 72% dos pacientes; em marrom, perda do tecido adiposo em 57 a 72% dos pacientes; em azul < 57% dos pacientes acometidos; e, em verde, locais onde o tecido adiposo é preservado

O crescente interesse científico e clínico pelas lipodistrofias nos últimos anos pode ser atribuído ao reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino fundamental (KAHN; WANG; LEE, 2019), com profundos impactos na regulação inflamatória e na homeostase da glicose. Ademais, o advento de terapias específicas, como a metreleptina, tem colocado estas síndromes em uma posição de destaque na pesquisa médica contemporânea (BROWN et al., 2018; VATIER et al., 2019). Com os avanços no mapeamento genético humano e uma compreensão mais aprofundada da história natural destes distúrbios, o reconhecimento dos pacientes lipodistróficos torna-se essencial. Contudo, muitos casos ainda passam despercebidos (GONZAGA-JAUREGUI et al., 2020; PATNI; GARG, 2022).

Portanto, explorar a classificação mais abrangente das lipodistrofias é crucial para uma abordagem precisa e personalizada no diagnóstico, tratamento e manejo dessas condições complexas. A identificação do subtipo de lipodistrofia que acomete o paciente é essencial, pois cada síndrome apresenta complicações peculiares, que serão detalhadas a seguir.

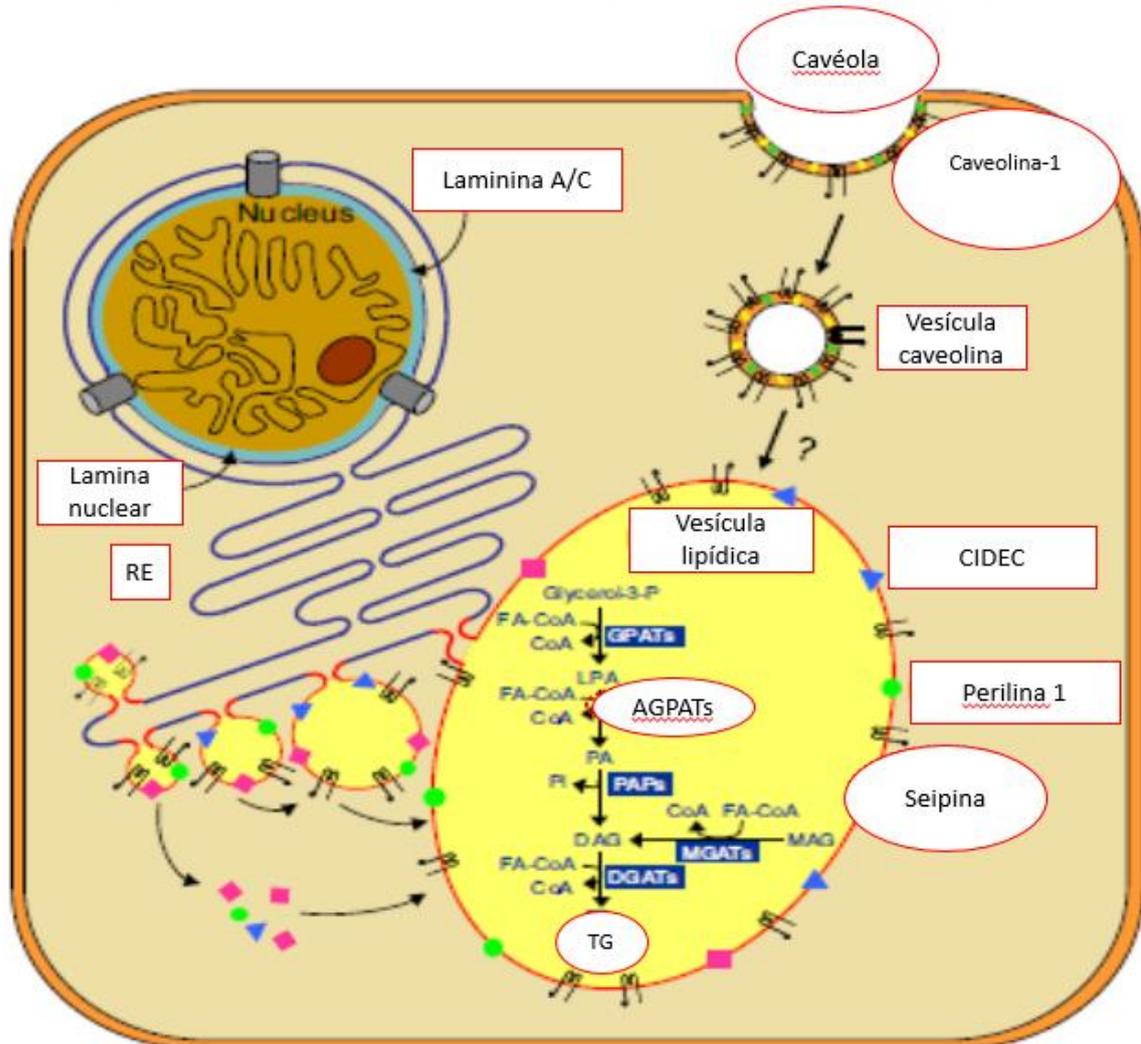
1.1 Classificação

1.1.1 Lipodistrofia Generalizada Congênita (LGC)

Também conhecida como síndrome de Berardinelli-Seip, é ocasionada por uma mutação autossômica recessiva em genes relacionados ao desenvolvimento e à função do

adipócito (Figura 2). Esta condição caracteriza-se pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal (PATNI; GARG, 2015). Historicamente, a primeira descrição da LGC foi feita pelo médico brasileiro Waldemar Berardinelli, que descreveu, em 1954, dois casos pediátricos com fenótipo típico da síndrome (BERARDINELLI, 1954). Posteriormente, cinco anos depois, Seip relatou três casos na Noruega (SEIP, 1959).

Figura 2 – Modelo de biossíntese dos triglicerídeos no interior dos adipócitos



Fonte: Adaptado de Garg (2011).

Legenda: A AGPAT2 converte o ácido lisofosfatídico em ácido fosfatídico, que pode se transformar em triglicerídeos armazenados dentro das células em gotículas lipídicas. Essas gotículas são formadas pela fusão de vesículas que se originam do retículo endoplasmático (RE) no adipócito, contendo diversas proteínas em sua membrana, como CIDEC, seipina e perilipina 1. Seipina e CIDEC podem participar da fusão das gotículas lipídicas, enquanto a perilipina 1 é crucial para o armazenamento e a liberação de gordura. A cavéola se forma através da endocitose da membrana celular do adipócito, contendo colesterol e caveolina-1. As vesículas de caveolina podem se fundir diretamente com as gotículas lipídicas, permitindo a entrada de ácidos graxos.

A prevalência desta síndrome é baixa, aproximadamente 0,96 por milhão de pessoas (CHIQUETTE et al., 2017) com uma incidência mais elevada em algumas regiões, como no

Brasil, Líbano, Portugal e Turquia (AGARWAL; GARG, 2006; LIMA et al., 2016a; VAN MALDERGEM et al., 2002; YILDIRIM SIMSIR et al., 2023). Estima-se que existam em torno de 500 casos descritos na literatura global (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019). No entanto, a subnotificação é uma preocupação devido às limitações no reconhecimento e diagnóstico desta síndrome (GONZAGA-JAUREGUI et al., 2020; KAMRATH et al., 2023).

Clinicamente, os pacientes apresentam ausência do tecido adiposo corporal total ou quase total, apresentando o fenótipo desde o nascimento que se intensifica ao longo do tempo. A resistência à insulina pode ser clinicamente evidenciada através da *acanthosis nigricans*. A elevada concentração de insulina desencadeia um efeito anabólico, resultando em características clínicas como fácies acromegaloide, flebomegalia, hipertrofia muscular, hepatomegalia, nefromegalia e cardiomegalia. Nas crianças, observa-se crescimento acelerado e apetite voraz, este último atribuído aos baixos níveis de leptina (VAN MALDERGEM, 2016).

Indivíduos com LGC geralmente apresentam depósito ectópico de gordura, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina e suas complicações: DM lipotrófico, MASLD e doenças cardiovasculares (DCV) (GARG, 2011, 2015; ZAMMOURI et al., 2021). Além disso, esses pacientes cursam com HiperTG que pode agravar a resistência à insulina e aumentar o risco de pancreatite (OH et al., 2018).

O diagnóstico dessa síndrome é eminentemente clínico e Patni e Garg desenvolveram critérios bastante úteis (PATNI; GARG, 2015). Atualmente, a mutação em quatro genes tem sido implicada no desenvolvimento da LGC: *AGPAT2* (*1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2*), *BSCL2/Seipin* (*lipid droplet biogenesis associated, seipin*), *CAVI* (*Caveolin1*), e *CAVIN1* (*caveolae associated protein 1*), cada um responsável pelos respectivos subtipos de LGC 1, LGC 2, LGC 3 e LGC 4. A maioria dos casos de LGC (95%) é secundário a mutações nos genes: *AGPAT2* e *BSCL2* (MAGRÉ et al., 2001).

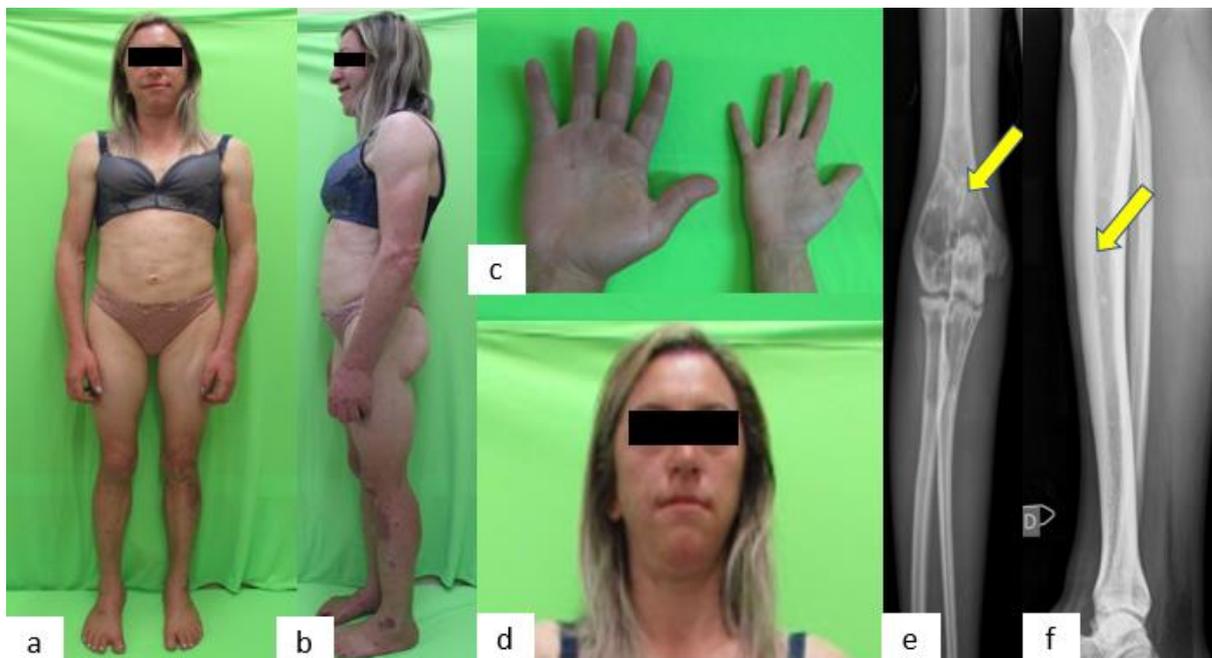
1.1.1.1 LGC 1

É ocasionada pela mutação no gene *AGPAT2*, localizado no cromossomo 9, região 9q34, responsável pela codificação de uma proteína homônima. Essa proteína atua como uma enzima na cascata de síntese dos triglicerídeos intraadipocitária (Figura 2). Acredita-se que a proteína *AGPAT2* também exerça algum papel na diferenciação adipocitária (PATNI; GARG, 2015).

Indivíduos com LGC 1 exibem todas as características clínicas anteriormente mencionadas; no entanto, preservam o tecido adiposo com função mecânica (mãos, pés, região

periocular, periarticular, pericalicial renal e couro cabeludo) (Figura 3). Importante ressaltar que o tecido adiposo na medula óssea não é preservado, sendo comum a ocorrência de lesões ósseas em ossos longos (PATNI; GARG, 2015).

Figura 3 – Achados característicos de paciente com LGC 1



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

Legenda: a. visão frontal: ausência do tecido adiposo subcutâneo, flebomegalia, hipertrofia muscular e protusão umbilical, b. visão lateral: prognatismo, c. comparação entre as mãos da paciente (à esquerda) e do examinador (à direita), destacando possível acúmulo de tecido adiposo nessa região do paciente, d. visão aproximada da face: presença e possível aumento do tecido adiposo periocular, presença da gordura de Bichat e *acanthosis nigricans* cervical, e. lesões císticas em favo de mel, f. osteoesclerose em esqueleto axial e espessamento cortical de ossos longos

1.1.1.2 LGC 2

É originada por mutação do gene *BSCL2*, localizado no cromossomo 11, região 11q13, responsável pela codificação da seipina. Essa proteína transmembrana, localizada no retículo endoplasmático adipocitário, desempenha funções cruciais nas fusão das gotículas de gordura, na regulação e modulação da adipogênese, e na síntese de fosfolípidios e de triglicerídeos (Figura 2) (YANG et al., 2014).

Indivíduos com LGC 2 (Figura 4) apresentam ausência mais proeminente do tecido adiposo, inclusive daquele com função mecânica e da medula óssea. Como particularidades, pacientes com LGC 2 podem exibir retardo mental leve e cardiomiopatia (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2020; MONTENEGRO et al., 2019; PATNI; GARG, 2015).

Figura 4 – Achados característicos de paciente com LGC 2



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

Legenda: a. visão frontal: ausência do tecido adiposo subcutâneo, flebomegalia e hipertrofia muscular, b. visão lateral: prognatismo, c. comparação entre as mãos da paciente (à esquerda) e do examinador (à direita), ausência de tecido adiposo palmar no paciente, d. visão aproximada da face: ausência de tecido adiposo periocular, ausência da gordura de Bichat, *acanthosis nigricans* cervical e fácies acromegaloide.

1.1.1.3 LGC 3

Existem poucos casos descritos. A mutação acomete o gene *CAVI*, no cromossomo 7, região 7q31, responsável pela síntese da proteína caveolina-1 (BRIAND et al., 2014). Essa proteína está presente nas cavéolas, que são invaginações da membrana plasmática celular de diversas células, dentre elas os adipócitos (Figura 2). As cavéolas mantêm a integridade das gotículas de gordura e exercem função crucial no transporte e armazenamento de ácidos graxos e colesterol (PATNI; GARG, 2015).

Pacientes com LGC 3 apresentam perda do tecido adiposo metabolicamente ativo, com preservação do tecido mecânico e da medula óssea, associada a baixa estatura, hipocalcemia, resistência à vitamina D e megaesôfago funcional (BRIAND et al., 2014; GARG; AGARWAL, 2008).

1.1.1.4 LGC 4

Desencadeada por mutação no gene *CAVINI*, localizado no cromossomo 17, região 17q21.2, que codifica a proteína cavina que atua na estabilização da cavéolas acima descritas. Portadores desta variante apresentam perda do tecido adiposo corporal metabolicamente ativo, mas preservam o tecido adiposo mecânico e na medula óssea (PATNI; GARG, 2015). Apresentam complicações metabólicas mais leves associadas a deformidades esqueléticas, osteopenia, estenose pilórica, miopatia congênita (com elevação nos níveis de creatinofosfoquinase) e arritmias cardíacas graves, como taquicardia ventricular, que podem cursar com morte súbita (AKINCI et al., 2024; PEREZ-DIAZ et al., 2014).

1.1.2 *Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA)*

Também conhecida como síndrome de *Lawrence*, caracteriza-se pela perda progressiva de tecido adiposo, geralmente iniciando na infância. A extensão dessa perda é variável, afetando tanto o tecido adiposo metabolicamente ativo quanto a gordura mecânica, o que está associado a uma série de distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina, HiperTG e MASLD (CECCARINI et al., 2021; ROCHFORD, 2022).

Em aproximadamente um quarto dos pacientes com LGA, o quadro vem associada a comorbidades autoimunes, como hepatite autoimune e hipotireoidismo, muitas vezes acompanhadas por elevados níveis de autoanticorpos. Além disso, um quarto dos indivíduos afetados pode desenvolver paniculite, manifestada por nódulos subcutâneos inflamatórios que progridem para a perda de tecido adiposo. Contudo, nesses casos, a perda adiposa tende a ser menos extensa, resultando em complicações metabólicas mais brandas. Existem ainda casos idiopáticos, nos quais o mecanismo fisiopatológico permanece pouco elucidado (CAPEAU et al., 2010; CECCARINI et al., 2021).

1.1.3 *Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF)*

Engloba um grupo de doenças marcadas pela perda seletiva de tecido adiposo em regiões específicas do corpo. Descritas inicialmente nas décadas de 1970 por Dunnigan (DUNNIGAN et al., 1974) e Köbberling (KÖBBERLING et al., 1975), estas condições têm uma prevalência estimada em 1,67 casos por milhão de pessoas (CHIQUELLE et al., 2017). No entanto, há relatos que indicam a possibilidade de um subdiagnóstico significativo, com um estudo apontando uma estimativa de taxa real de LPF de 1 caso para cada 7000 habitantes, o que corresponderia a 142 casos por milhão (GONZAGA-JAUREGUI et al., 2020).

Os pacientes com LPF apresentam uma redução do tecido adiposo metabolicamente ativo principalmente na região inferior do corpo, processo que se inicia na puberdade ou na fase adulta jovem (GARG, 2011). Esta diminuição progressiva do tecido adiposo é frequentemente acompanhada de relatos por parte dos pacientes sobre a preservação ou, em alguns casos, o acúmulo de gordura na região central do corpo (VASANDANI et al., 2020; ZAMMOURI et al., 2021). Tal fenômeno também resulta em um acúmulo subsequente de gordura ectópica, especialmente nos tecidos hepático e muscular, contribuindo para a configuração de um perfil metabólico caracterizado por resistência à insulina, HiperTG, além de predispor a DCV e MASLD (LIM et al., 2021). A gravidade dos sintomas clínicos e das complicações associadas tende a correlacionar-se com o grau de lipoatrofia observado, com complicações de órgãos-alvo manifestando-se precocemente na maioria dos casos (GARG, 2011; ROCHFORD, 2022).

Há vários subtipos de LPF, com destaque para os subtipos de 2 a 7, que são definidos com base no quadro clínico e na presença de mutações genéticas específicas, apontando para uma clara etiologia hereditária dessas variantes. Entretanto, existem casos em que os pacientes apresentam os sintomas típicos e histórico familiar de LPF, mas não têm mutações nos genes atualmente conhecidos por estarem associados a esta doença. Isso sugere a possibilidade da existência de outros loci genéticos ainda não identificados.

1.1.3.1 LPF 1

Também identificada como variante Köbberling, a LPF 1 foi descrita pela primeira vez em 1975 (KÖBBERLING et al., 1975), caracterizando-se pela perda de tecido adiposo, especialmente nos membros inferiores (MMII), e de forma mais variada nos membros superiores, associada a depósito normal ou excessivo de gordura em tronco e face (PATNI; GARG, 2015).

Até o momento, a história natural dessa doença e os genes específicos envolvidos permanecem pouco claros. No entanto, observa-se um padrão familiar no que diz respeito às manifestações clínicas da doença (Figura 5). Os sintomas geralmente se manifestam na juventude e tendem a se agravar durante a perimenopausa. Devido à ausência de teste genético confirmatório, foram propostos critérios diagnósticos baseados no perfil antropométrico, considerando a presença do índice de Köb $> 3,477$ (GUILLÍN-AMARELLE et al., 2016).

Figura 5 – Achados característicos de paciente com LPF 1



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

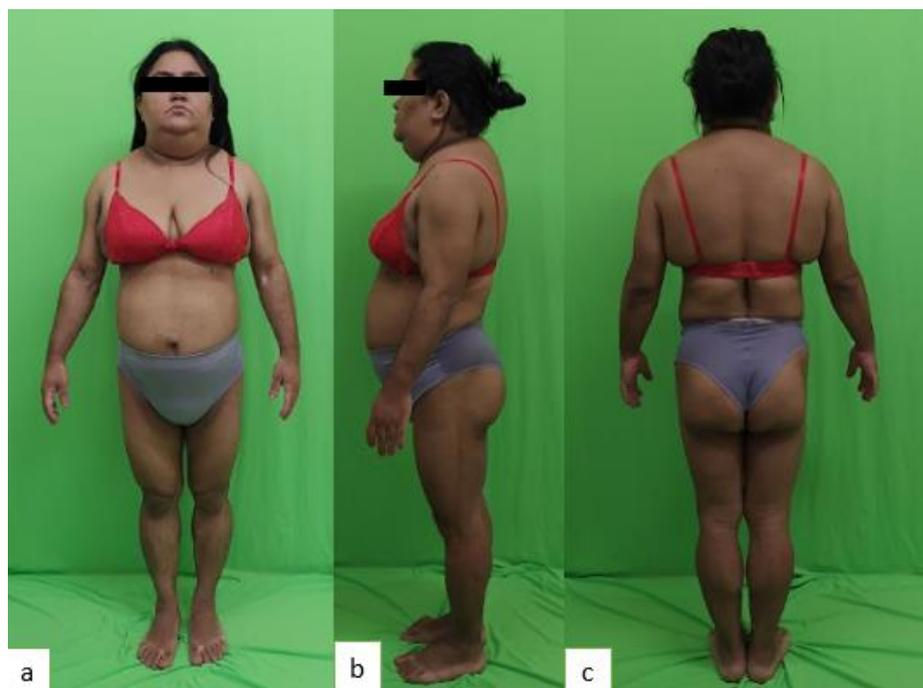
Legenda: a. visão frontal: ausência de tecido adiposo subcutâneo em membros inferiores, com acréscimo notável deste tecido na região central, particularmente no abdômen e na parte proximal dos braços, b. visão lateral: presença de giba, c. visão posterior: ausência de tecido adiposo em panturrilhas e um aumento da deposição desse tecido em região de dorso e parte proximal dos braços.

1.1.3.2 LPF 2

Também conhecido como síndrome de Dunnigan, representa uma das formas mais prevalentes da LPF (FERNANDEZ-POMBO et al., 2023). Este subtipo está associado a uma mutação autossômica dominante no gene *LMNA* (*lamin A/C*), localizado no cromossomo 1, região 1q21-22, responsável pela síntese das proteínas estruturais lamina A e C (Figura 2). Acredita-se que essa mutação desencadeie a morte prematura dos adipócitos, resultando na lipoatrofia característica dessa síndrome (FERNANDEZ-POMBO et al., 2023; HEGELE et al., 2000).

A lipodistrofia neste grupo tem início geralmente durante a puberdade, manifestando-se em uma faixa etária mais precoce em comparação com outros subtipos da LPF. A perda do tecido adiposo afeta principalmente membros e tronco, mas ocorre preservação ou até mesmo acúmulo de tecido adiposo na região central, notavelmente em face, pescoço e intra-abdominal, como indicado na Figura 6. Além da lipoatrofia, pacientes com LPF 2 podem apresentar complicações adicionais, como cardiopatias, alterações musculoesqueléticas e distúrbios reprodutivos (FERNANDEZ-POMBO et al., 2023; GARG, 2015).

Figura 6 – Achados característicos de paciente com LPF 2



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

Legenda: a. visão frontal: ausência de tecido adiposo subcutâneo em membros inferiores e superiores, com acúmulo central (abdome, face e região cervical - sinal do duplo queixo), hipertrofia muscular e *acanthosis nigricans*, b. visão lateral: presença de giba, c. visão posterior: hipertrofia muscular.

1.1.3.3 LPF 3

Resulta de uma mutação autossômica dominante no gene *PPARG γ* (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*), localizado no cromossomo 7, região 7q31, que codifica o *PPAR γ* , uma proteína crucial para a transcrição nuclear e amplamente presente no tecido adiposo. Fisiologicamente, a ativação do receptor *PPAR γ* aumenta a sensibilidade das células à insulina, especialmente nos músculos, e promove o aumento da captação e armazenamento de lipídios nos adipócitos. Alterações no *PPAR γ* resultam em defeitos na diferenciação adipocitária e resistência à insulina (MIRZA; ALTHAGAFI; SHAMSHAD, 2019).

Do ponto de vista clínico (Figura 7), os pacientes apresentam perda de tecido adiposo com acometimento mais distal (antebraços e panturrilhas) do que proximal (braços e coxas), manifestando-se durante a puberdade, e frequentemente associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS). Em contraste com outros subtipos, não ocorre acúmulo de gordura em face e pescoço (AHMADIAN et al., 2013).

Figura 7 – Achados característicos de paciente com LPF 3



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

Legenda: a. visão frontal: ausência do tecido adiposo subcutâneo em membros inferiores e superiores, com acúmulo em região abdominal, ausência de duplo queixo, presença de *acanthosis nigricans*, b. visão lateral: ausência de giba, c. visão posterior: acúmulo de tecido adiposo em região do dorso.

1.1.3.4 LPF 4

Este subtipo é extremamente raro (JÉRU et al., 2019). Resulta de mutações no gene *PLIN1* (*perilipin 1*), localizado no cromossomo 15, região 15q26, responsável pela codificação da perilipina-1, uma proteína que reveste as gotículas lipídicas dos adipócitos (Figura 2). Essa alteração provoca um aumento na lipólise basal, redução no tamanho do adipócito e fibrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo (GARG, 2011). Devido à extrema raridade, há uma escassez de casos documentados na literatura, com apenas seis famílias identificadas globalmente. Os pacientes apresentam lipodistrofia mais proeminente nos MMII e depósitos gluteofemorais, associada a hiperinsulinemia, HiperTG e MASLD (JÉRU et al., 2019; ZAMMOURI et al., 2021).

1.1.3.5 LPF tipo 5

Originada por mutação no gene *AKT2* (*AKT serine/threonine kinase 2*), localizado no cromossomo 19q13.2, que codifica a proteína homônima AKT2, também conhecida como proteinoquinase B, fundamental na sinalização pós-receptor de insulina. Acredita-se que a perda de tecido adiposo nesse subtipo seja decorrente de alterações na diferenciação adipocitária ou de uma sinalização pós-receptor de insulina defeituosa (GARG, 2011; KNEBEL; MÜLLER-WIELAND; KOTZKA, 2020).

1.1.3.6 LPF associada a mutações no CIDEA

A mutação autossômica recessiva no gene *CIDEA* (*cell death-inducing DNA fragmentation factor a-like effector c*), localizado no cromossomo 3, região 3p25.3, é responsável por essa condição. Esse gene codifica a proteína homônima CIDEA (Figura 2), que atua como regulador essencial da atividade enzimática da lipase de triglicerídeos, sendo importante na fusão das pequenas gotículas lipídicas para formação de uma gotícula maior (GARG, 2011; KIM et al., 2023).

1.2 Fisiopatologia

Na lipodistrofia, a disfunção central reside no comprometimento do tecido adiposo corporal, que desempenha um papel crucial no armazenamento de energia e atua como um órgão endócrino produtor de diversos hormônios. Essa condição resulta em uma limitação na capacidade de estocagem de energia. Quando o excesso de energia a ser armazenado ultrapassa a capacidade do tecido adiposo disponível, ocorre um acúmulo de gordura ectópica, de maneira semelhante ao observado na obesidade (Figura 9), resultando no aumento da resistência à insulina e suas complicações associadas (FOSS-FREITAS et al., 2020; KERSHAW; FLIER, 2004; MANN; SAVAGE, 2019).

Figura 9 – Fisiopatologia da deposição de gordura ectópica

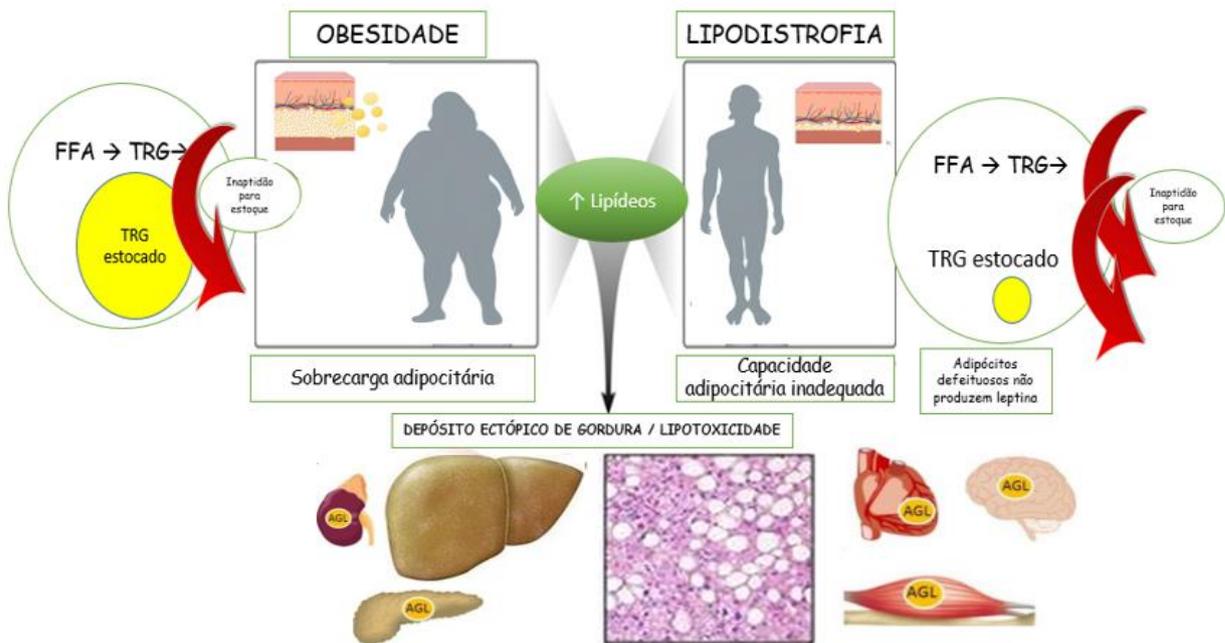
Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: O aumento da energia proveniente da ingestão oral induz a hipertrofia dos adipócitos em indivíduos obesos e lipodistróficos. Quando esse valor excede a capacidade de armazenamento do tecido adiposo, ocorre a deposição ectópica de gordura em órgãos como fígado, músculos, rins, coração, pâncreas e cérebro. Nos pacientes com lipodistrofia, há um defeito nesse processo de estocagem de energia resultante da perda do tecido adiposo corporal, resultando em uma deposição ectópica mais precoce, com as mesmas implicações de lipotoxicidade e resistência à insulina observadas nos casos de obesidade.

FFA: ácidos graxos livres, TRG: triglicerídeos.

1.2.1 Resistência à insulina

A insulina desempenha múltiplas funções fisiológicas, destacando-se sua função metabólica, que envolve o aumento da captação periférica de glicose, e sua função anabólica, compreendendo a promoção da lipogênese, a redução da lipólise nos adipócitos e o estímulo à síntese proteica (TOKARZ; MACDONALD; KLIP, 2018). Nos tecidos-alvo, a insulina atua por meio de duas vias intracelulares principais: a via do fosfatidilinositol 3-quinase (PI-3-quinase), responsável pela captação fisiológica de glicose e melhoria na sensibilidade à insulina, e a via da

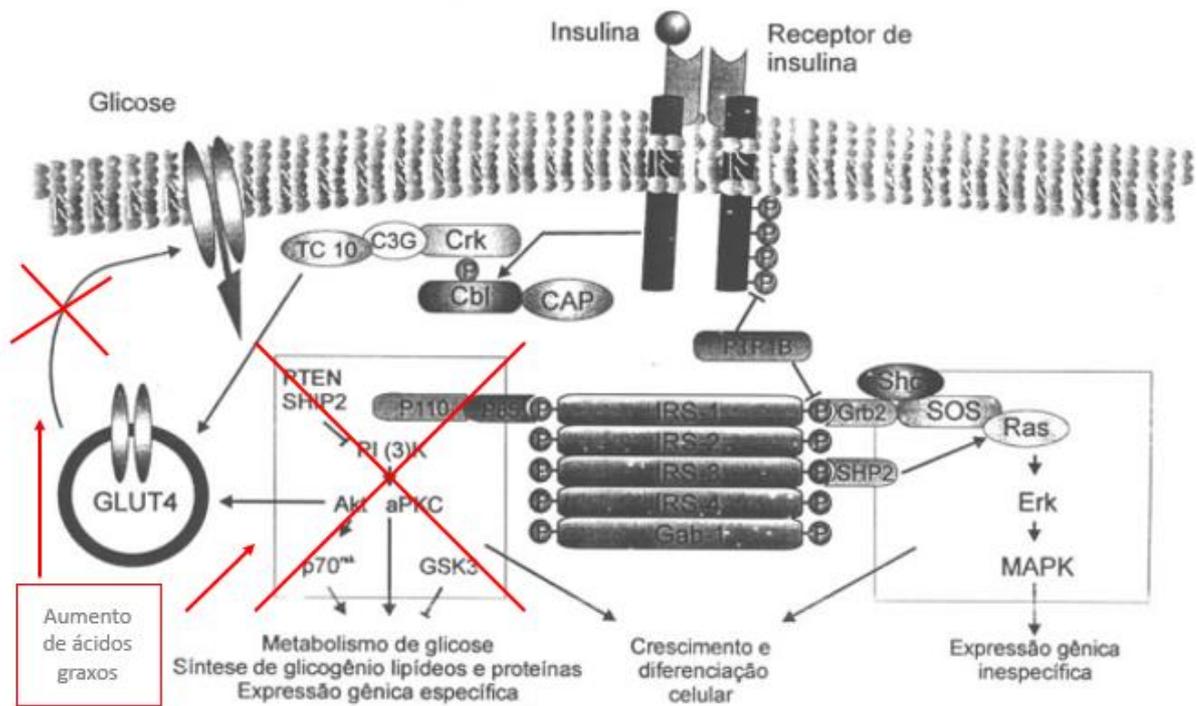


proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) (Figura 10), associada a ações proliferativas, aumento de fatores pró-inflamatórios, pró-trombóticos e pró-fibróticos (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; TOKARZ; MACDONALD; KLIP, 2018).

Na lipodistrofia, devido ao depósito anômalo de triglicerídeos, ocorre um aumento de metabólitos intracelulares de ácidos graxos, especialmente no fígado e músculo (VISHVANATH; GUPTA, 2019). Esses metabólitos inibem a via PI-3 quinase, diminuindo o transporte de glicose e contribuindo para as manifestações de resistência à insulina (Figura 10).

Adicionalmente, os ácidos graxos livres promovem resistência à insulina ao reduzir a expressão do transportador receptor GLUT-4 na superfície celular (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Figura 10 – Vias de sinalização da insulina



Fonte Adaptado de Carvalheira JBC, 2002.

Legenda: O receptor de insulina é uma tirosina quinase que se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares, que resultam na ativação de vias de sinalização intracelular como a via da PI 3-quinase (via de sensibilidade à insulina) e a cascata da MAPK (via anabólica). Essas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, coordenando e integrando o metabolismo intermediário. O aumento de metabólitos intracelulares de ácidos graxos inibe a via PI-3 quinase e reduz a expressão do transportador receptor GLUT-4 na superfície celular.

Além disso, ocorre depósito ectópico de gordura no pâncreas, ocasionando acúmulo de amiloide e atrofia de células beta, que pode ocasionar redução na secreção de insulina (GARG; CHANDALIA; VUITCH, 1996). Inicialmente, os pacientes podem apresentar normoglicemia, mas há alto risco de evoluir para o DM lipoatrófico, caracterizado por intensa resistência à insulina e difícil controle glicêmico. O DM lipoatrófico tende a evoluir com uma maior incidência de complicações crônicas, manifestando-se em um tempo mais precoce do que no DM tipo 2 (AKINCI et al., 2016, 2019; ASSOCIATION, 2014).

1.2.2 Efeitos da leptina

De maneira geral, observa-se uma redução do tecido adiposo nas lipodistrofias. Portanto, hormônios como a leptina, cuja produção ocorre predominantemente no tecido adiposo, apresentam níveis reduzidos nessas síndromes. Descoberta por Zhang e colaboradores em 1994, a leptina é um hormônio que reflete e sinaliza o estado das reservas de energia corporal a longo prazo para o sistema nervoso central, desempenhando um papel crucial na indução da saciedade (ZHANG et al., 1994). Dessa forma, baixos níveis de leptina indicariam uma escassez de energia, resultando em aumento do apetite (PARDINI et al., 1998).

Adicionalmente, essa adipocina desempenha diversas funções no organismo, incluindo a regulação do metabolismo da glicose e a redução do acúmulo de triglicerídeos nas células musculares e hepáticas, melhorando assim a sensibilidade à insulina (PEREIRA et al., 2021).

A leptina também exerce um papel no sistema imunológico, modulando a resposta inflamatória ao influenciar a proliferação dos linfócitos T, a produção de citocinas T helper 1 (Th1), a quimiotaxia de neutrófilos e a fagocitose de macrófagos (MAURYA et al., 2018). Estudos sugerem a importância da leptina no curso da resposta sistêmica da sepse (KARAMPELA; CHRISTODOULATOS; DALAMAGA, 2019), bem como sua contribuição para o desenvolvimento de doenças autoimunes (PÉREZ-PÉREZ et al., 2020). Portanto, sua deficiência pode ser um fator contribuinte para a ocorrência de infecções mais graves.

1.3 Composição corporal e métodos de avaliação clínica

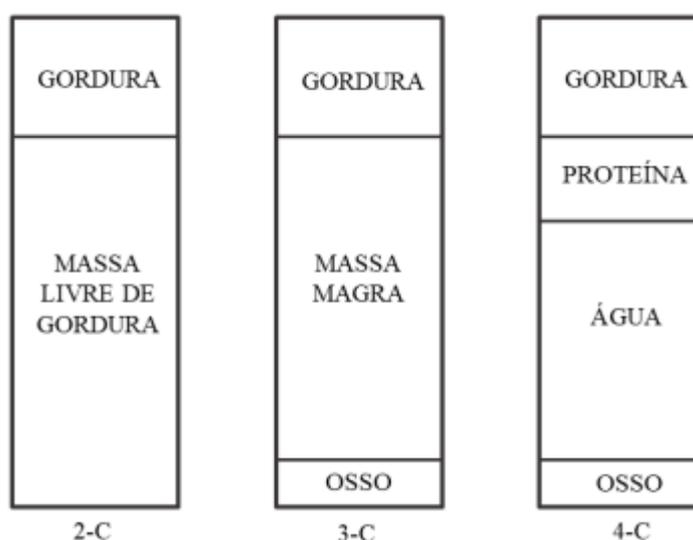
O estudo da composição corporal desempenha um papel importante na avaliação do estado de saúde, oferecendo informações valiosas sobre distúrbios nutricionais em diversas fases da vida. Essa avaliação possibilita uma análise detalhada da distribuição de tecido adiposo, muscular e da água corporal total (KURIYAN, 2018), tornando-se particularmente relevante na caracterização de alterações na distribuição do tecido adiposo, como nos casos das lipodistrofias.

Diversos métodos são utilizados para avaliar a composição corporal, classificados em três grandes grupos: métodos diretos, indiretos e duplamente indiretos. Os métodos diretos, como dissecação de cadáveres, são utilizados para validar os indiretos, considerados "padrão-ouro" devido à sua boa precisão. Entre os métodos indiretos estão a absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia

computadorizada (TC) (GUEDES, 2013). Já os métodos duplamente indiretos, como antropometria e bioimpedância, derivam e validam-se a partir dos métodos indiretos, sendo amplamente adotados na prática clínica pela praticidade e baixo custo (KURIYAN, 2018).

A avaliação da composição corporal pode ser realizada em diferentes modelos, como o de dois compartimentos (2-C), analisando gordura e massa livre de gordura (MLG); o de três compartimentos (3-C), subdividindo a MLG em massa magra e óssea; e o de quatro compartimentos (4-C), onde a massa magra é subdividida em proteína e água (MAEDA et al., 2022) (Figura 11).

Figura 11 – Modelos de avaliação da composição corporal conforme números de compartimentos analisados



Fonte: Adaptado de Maeda et al., 2022.

Legenda: 2C: dois compartimentos, 3C: três compartimentos, 4C: quatro compartimentos.

A antropometria, classificada como um modelo 2-C, envolve a obtenção manual de medidas das dimensões corporais e espessuras das dobras cutâneas (DC) com um adipômetro (KURIYAN, 2018). Este método é amplamente utilizado por sua simplicidade, não invasividade e custo reduzido, fornecendo informações sobre a massa gorda (MG) e massa livre de gordura (Tabela 1). A porcentagem de gordura corporal (PGC) é calculada a partir desses valores, considerando gênero e idade (KURIYAN, 2018; PETROSKI; NETO, 1995).

Tabela 1 – Comparação das vantagens e desvantagens entre os métodos de avaliação da composição corporal

Método de avaliação	Livre de radiação	Acurácia	Precisão	Músculo/gordura	Gordura ectópica	TAV
Antropometria	++	+/-	+/-	-	-	-
BIA	++	+/-	+	+/-	-	+/-
TC	-	++	++	++	++	++
RNM	++	++	++	++	++	++
DXA	+	+	++	+	-	+

Fonte: Adaptado de Maeda et al., 2022.

Legenda: BIA: bioimpedância, TC tomografia computadorizada, RNM: ressonância nuclear magnética, DXA: absorciometria de dupla emissão de raios-X, TAV: tecido adiposo visceral, + boa evidência, ++ evidência forte, - evidência limitada.

A DXA, considerada um método de avaliação 3-C, utiliza raios-X de diferentes intensidades que sofrem atenuação dependendo dos tecidos nos quais incidem. Este método oferece uma estimativa da composição corporal com baixa exposição à radiação, alta acurácia e boa precisão (MAEDA et al., 2022).

A Tabela 1 compara as vantagens e desvantagens de diferentes métodos de avaliação da composição corporal, considerando aspectos como radiação, acurácia, precisão, relação músculo/gordura, gordura ectópica e tecido adiposo visceral (TAV). Essas considerações são essenciais na escolha do método mais adequado para avaliação, dependendo das necessidades clínicas e características específicas de cada paciente.

A análise metódica dos métodos de avaliação da composição corporal oferece uma base sólida para a compreensão das características específicas associadas à lipodistrofia, tornando possível identificar padrões distintos na distribuição de gordura corporal. Essas informações são cruciais para o rastreamento e diagnóstico clínico de condições como as lipodistrofias.

1.4 Diagnóstico

Devido à raridade das síndromes lipodistróficas (AZEVEDO MEDEIROS et al., 2017; GONZAGA-JAUREGUI et al., 2020), é importante sensibilizar os profissionais de saúde ao seu reconhecimento e diagnóstico. Deve-se lembrar de lipodistrofia sempre em pacientes que apresentem anormalidade na distribuição da gordura corporal, associada a sinais de resistência à insulina (HiperTG, *acanthosis nigricans*, uso de insulina em dose superior a 2UI/Kg/dia e

pancreatite), especialmente naqueles indivíduos não obesos. Portanto, uma boa coleta da história clínica e um exame físico minucioso são imprescindíveis na avaliação médica.

Durante a anamnese, é relevante determinar a idade do início da lipodistrofia, sua progressão, presença de doenças associadas e histórico familiar. O exame físico deve focar na distribuição do tecido adiposo, fácies acromegaloide, flebomegalia, hipertrofia muscular, hepatomegalia, protusão umbilical, giba e avaliação das DC. Exames complementares também são úteis para confirmar a lipodistrofia e avaliar complicações metabólicas. A investigação de doenças autoimunes pode ser considerada em casos de suspeita de LGA ou SBS. Exames de imagem podem evidenciar organomegalias e lesões em órgãos-alvo. A RNM e a DXA oferecem uma avaliação mais detalhada da composição corporal, auxiliando na diferenciação de subtipos de síndromes lipodistróficas (BROWN et al., 2016). Testes genéticos podem ser realizados em casos de suspeita de herança familiar (PATNI; GARG, 2015).

Para a LGC, critérios clínicos específicos foram propostos (Quadro 1), sendo o critério essencial a perda generalizada de tecido adiposo total ou quase total desde o nascimento, associada à hipertrofia muscular confirmada por RNM. O diagnóstico preciso das lipodistrofias é confirmado por meio de testes genéticos (PATNI; GARG, 2015).

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para lipodistrofia generalizada congênita (LGC)

Critérios essenciais
Perda generalizada do tecido adiposo quase total e extrema muscularidade desde o nascimento
Padrão de distribuição de gordura corporal característico no exame físico e na ressonância nuclear magnética de corpo inteiro consistente com os diferentes subtipos de lipodistrofia generalizada congênita
Critério confirmatório
Diagnóstico molecular baseado na genotipagem

Fonte: Adaptado de Patni, Garg 2015.

Entretanto, para a lipodistrofia parcial, a identificação dos casos é considerada mais desafiadora (Quadro 2). Segundo o Consenso Americano de Endocrinologia Clínica, que é corroborado pelo Consenso Brasileiro de Diabetes, recomenda-se avaliar as DC durante o exame físico. É possível suspeitar de lipodistrofia quando a DC da coxa apresenta valores inferiores a 22 mm nas mulheres e 10 mm nos homens (COBAS et al., 2022; HANDELSMAN et al., 2013). Para a LPF 1 foi proposto a utilização do índice de Köb, que é a razão entre a DC subescapular e

a DC da panturrilha, associado à história pessoal e familiar de fenótipo sugestivo de lipodistrofia. Valores superiores a 3,477 são sugestivos dessa síndrome, com sensibilidade de 89% e especificidade de 84% (GUILLÍN-AMARELLE et al., 2016).

A DXA também pode ser útil na identificação de pacientes com lipodistrofia parcial, indicando suspeita quando a relação entre a MG das pernas e a MG total é inferior a 25% (BONNET et al., 2005) ou quando o *fat mass ratio* (FMR), que consiste na razão entre a porcentagem de massa de gordura do tronco e dos MMII, é superior a 1,2 (VALERIO et al., 2012). Em 2020, Vasandani e colaboradores também destacaram a utilidade da DXA na identificação de LPF 2, demonstrando que quando o valor da porcentagem de gordura nas pernas (PGP) está abaixo da curva de percentil 1 dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), há uma especificidade de 99,5% e sensibilidade de 100% para diagnosticar LPF 2 em mulheres.

Quadro 2 – Parâmetros de composição corporal para o diagnóstico de Lipodistrofia Parcial familiar (LPF)

Parâmetro	Valor de referência para diagnóstico de LPF
Dobra cutânea da face anterior da coxa	< 10 mm em homens < 22 mm em mulheres
Razão do percentual de gordura em tronco por percentual de gordura em pernas na DXA (FMR)	> 1,2
Razão entre massa gorda das pernas em gramas e massa gorda total em gramas na DXA	< 25%
Índice de Kõb	> 3,477
PGP na DXA	< Percentil 1 do NHANES

Fonte: Elaborado pela autora. Adaptado de Veras, 2023.

Legenda: DXA, FMR, fat mass ratio; Índice de Kõb; razão entre dobra cutânea subescapular e a dobra cutânea de panturrilha (apenas para síndrome de Kõbberling; PGP, porcentagem de gordura nas pernas

O diagnóstico diferencial é essencial para distinguir as síndromes lipodistróficas genéticas de outras condições, como leprechaunismo, síndromes de resistência à insulina dos tipos A e B, desnutrição, caquexia, lipomatoses associadas a mutações no *MERRF*, síndrome de Cushing e outras enfermidades. A abordagem diagnóstica requer uma avaliação clínica cuidadosa

e a utilização criteriosa de exames complementares (CAPEAU et al., 2010; FOSS-FREITAS et al., 2020), o que é crucial para melhor direcionar e individualizar o tratamento.

2 JUSTIFICATIVA

As lipodistrofias genéticas representam um grupo raro de distúrbios do tecido adiposo, que podem levar a complicações cardiometabólicas graves. Dados publicados até o momento sugerem uma prevalência aparentemente elevada no Brasil (GUIDORIZZI et al., 2024; LIMA et al., 2016a). Essa particularidade epidemiológica demanda uma compreensão aprofundada e estratégias diagnósticas adaptadas à realidade dessa população.

Atualmente, existem critérios clínicos, de composição corporal e genéticos estabelecidos para o diagnóstico de lipodistrofias. Contudo, esses critérios foram desenvolvidos com base em populações que não necessariamente refletem as características genéticas e fenotípicas da população brasileira afetada por lipodistrofias, o que pode comprometer sua eficácia e precisão.

O diagnóstico clínico de lipodistrofias genéticas, sobretudo nas formas parciais, é complexo e desafiador, pois os sinais podem ser mais sutis e facilmente confundidos com variações normais da composição corporal. Neste cenário, o teste genético emerge como a ferramenta definitiva para o diagnóstico preciso, eliminando as incertezas. Contudo, a acessibilidade a exames genéticos e à RNM de corpo inteiro, os quais representam os padrões-ouro para diagnóstico e avaliação da extensão da doença, é limitada, especialmente em países onde os recursos financeiros são restritos, pois o custo elevado e a disponibilidade reduzida desses exames impõem barreiras significativas.

Diante desse panorama, analisar as características clínicas e a composição corporal de pacientes com lipodistrofias genéticas e estabelecer critérios de rastreamento e diagnóstico clínico de avaliação de composição corporal que sejam confiáveis permitem diferenciar indivíduos com lipodistrofia da população geral.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar as características clínicas, composição corporal e a história natural das lipodistrofias genéticas.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a prevalência de comorbidades entre pacientes com LGC e LPF, enfatizando as diferenças na história natural e nos desfechos clínicos.
- Comparar os diferentes parâmetros de composição corporal entre pacientes com LGC e LPF.
- Determinar pontos de corte das medidas de composição corporal para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofias genéticas.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal de caráter descritivo com componente analítico, realizado com pacientes acompanhados no ambulatório de Diabetes, Dislipidemia e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará/EBSERH (CH-UFC/EBSERH) no período de maio de 2022 a outubro de 2023. Este ambulatório é a única unidade de referência para o atendimento e acompanhamento de pacientes com lipodistrofias genéticas no estado do Ceará, sendo o centro coordenador do *Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies* (unidade BRAZLIPO-CE). Pacientes com essa enfermidade são seguidos nesse ambulatório desde 2001 e, em 2014, foi desenvolvido e instituído um protocolo para sistematização de dados clínicos relacionados à doença, denominado Protocolo BRAZLIPO.

4.2 Critérios de seleção

Os pacientes foram classificados em lipodistrofia generalizada ou parcial, a partir de critérios clínicos e/ou estudo genético, utilizando painel genético específico (*target sequencing*) que inclui a pesquisa dos seguintes genes: *ABCA1*, *AGPAT2*, *AKT2*, *APOA5*, *APOC2*, *BSCL2*, *CAVI*, *CFTR*, *CIDEC*, *CTRC*, *CYP27A1*, *GPIHBP1*, *LIPA*, *LIPE*, *LMF1*, *LMNA*, *LMNB2*, *LPL*, *PLIN1*, *POLD1*, *PPARG*, *PRSS1*, *PSMB8*, *SMPD1*, *SPINK1* e *ZMPSTE24*.

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico genético de lipodistrofia, obtido a partir da identificação dessa informação nos prontuários e Protocolo BRAZLIPO. Também foram considerados elegíveis os pacientes com diagnóstico clínico de LGC que atendiam aos critérios de Patni e Garg (2015), mas não haviam realizado teste genético confirmatório, desde que fossem irmãos biológicos de paciente com diagnóstico confirmado de LGC por análise genética.

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico clínico de lipodistrofia, mas com estudo genético negativo, além daqueles que não se dispuseram a participar.

Para a análise comparativa dos dados de composição corporal dos pacientes com lipodistrofia genética, foi constituído um grupo controle, no qual indivíduos como autorreferidos saudáveis foram pareados por idade, gênero e índice de massa corporal (IMC) na proporção 1:1. Posteriormente, esse grupo foi subdividido em dois subgrupos para comparação com os pacientes

portadores de LGC e de LPF, levando em consideração as peculiaridades de cada síndrome. A comparação foi restrita a pacientes com LGC acima de 8 anos de idade, devido às dificuldades na realização da antropometria e da DXA, enquanto para os pacientes com LPF, a análise limitou-se àqueles com idade superior a 18 anos, tendo em vista a história natural da LPF, na qual a expressão fenotípica clínica costuma se iniciar após a puberdade.

Os indivíduos do grupo controle foram identificados a partir do banco de dados do Laboratório de Antropometria e Composição Corporal (LACAM) da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do CH-UFC/EBSERH. Este repositório é composto por dados antropométricos e de composição corporal de voluntários autodeclarados como saudáveis, constituído principalmente por estudantes, funcionários e acompanhantes de pacientes do CH-UFC/EBSERH, avaliados entre 2019 e 2021. Todos os voluntários consentiram sobre o uso de seus dados em estudos futuros, mediante a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou termo de assentimento livre e esclarecido (TALE).

4.3 Coleta de dados

Os dados foram obtidos em várias etapas. Inicialmente, os pacientes foram convidados a participar do estudo. Após a assinatura do TCLE pelo participante ou, no caso de menores de idade, do TALE pelos pais ou responsáveis (Apêndice A), os registros dos participantes foram acessados. Nos casos dos pacientes incluídos que evoluíram para óbito, foi solicitado a dispensa do TCLE (Apêndice B).

A coleta de todos os dados clínicos, de composição corporal, bioquímicos, genéticos e de imagem foi realizada por meio da revisão dos prontuários e do Protocolo BRAZLIPO. Esse protocolo é parte da rotina clínica de avaliação e acompanhamento dos pacientes com lipodistrofia. Nele, os pacientes com diagnóstico de DM realizam consultas e exames laboratoriais trimestralmente, enquanto aqueles sem esse diagnóstico comparecem a cada semestre.

Durante a coleta, todos os dados foram organizados em um instrumento informatizado (Apêndice C), desenvolvido pela pesquisadora responsável, com o intuito de garantir sistematização das informações obtidas. Posteriormente, esses registros foram transferidos para um banco de dados.

4.3.1 Avaliação clínica

A partir da revisão das fontes supramencionadas, foram obtidos os dados sociodemográficos (gênero, naturalidade, procedência), a jornada diagnóstica do paciente (início da percepção da lipodistrofia, idade no diagnóstico da lipodistrofia, início e duração do seguimento no SED CH-UFC/EBSERH), os dados clínicos (primeira manifestação associada à lipodistrofia, presença de DM, HiperTG, dislipidemia, HAS, presença e idade de detecção de lesões em órgãos-alvo - retinopatia, nefropatia, PN, NA, AVC, DAC, DAOP, MASLD, pancreatite), a história obstétrica (menarca, regularidade dos ciclos, número de gestações e abortos, menopausa), as medicações em uso, a história familiar de lipodistrofia e a presença de consanguinidade entre parentes.

4.3.2 Exame Físico

Na análise do exame físico, foram extraídas informações relevantes dos registros da última consulta do paciente, com ênfase aos sinais sugestivos de lipodistrofia, como ausência, diminuição e/ou acúmulo de tecido adiposo em segmentos corporais, bem como a presença ou não de tecido adiposo mecânico, giba, hipertrofia muscular, flebomegalia, *acanthosis nigricans*, fácies acromegaloide, prognatismo, hérnia ou protusão umbilical e hepatomegalia. A hipertrofia muscular foi considerada quando houve um aumento visível do volume muscular, e não apenas a ausência de tecido adiposo no segmento corporal observado.

4.3.3 Diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica

O diagnóstico de HAS foi considerado com base nos critérios descritos na última Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2021). Para adultos, o diagnóstico foi descrito com base no registro de medidas repetidas da pressão arterial (PA) superiores a 140 × 90 mmHg ou quando o paciente estava em tratamento medicamentoso anti-hipertensivo. No caso de crianças, considerou-se HAS quando a PA estava acima do percentil 90 para a idade.

4.3.4 Diagnóstico de Dislipidemia

A presença de dislipidemia foi considerada, de acordo com as diretrizes do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) (EXPERT PANEL ON DETECTION EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). O registro das seguintes definições para a categorização do padrão de

dislipidemia foi pesquisado: Hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL), LDL alto (colesterol LDL > 100 mg/dL), HDL baixo (HDL < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres), e HiperTG (triglicerídeos > 150 mg/dL). O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

4.3.5 Diagnóstico de Diabetes Mellitus

A presença de DM foi registrada conforme os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes (COBAS et al., 2022). Indivíduos foram considerados como portadores de DM quando apresentaram histórico de duas medidas de glicose plasmática em jejum, realizadas em momentos distintos, com valores ≥ 126 mg/dL. Além disso, foram incluídos nessa categoria aqueles com sintomas clássicos de DM associados à glicemia ≥ 200 mg/dL ou à glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL. Em adultos, a presença de hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ em duas ou mais ocasiões também foi considerada como critério diagnóstico para DM.

4.3.6 Diagnóstico de Neuropatia

4.3.6.1 Diagnóstico de Polineuropatia Periférica

Nas consultas de rotina, os sintomas relacionados à PN são questionados regularmente. A presença de PN foi considerada quando houve registro do diagnóstico dessa morbidade ou da presença de sintomas (parestésias de MMII), ou ainda, alteração no escore *Neuropathy Disability Score* (YOUNG et al., 1993).

4.3.6.2 Diagnóstico de Neuropatia Autonômica

A presença de NA foi considerada quando registrado o diagnóstico dessa morbidade ou a presença de sintomas (taquicardia de repouso, tontura, síncope, retenção ou incontinência urinária, poliúria, disfunção sexual, constipação, diarreia, incontinência fecal, náuseas, vômitos e plenitude pós-prandial). Esses sintomas são questionados em todas as consultas de rotina.

4.3.7 Diagnóstico de Nefropatia

A nefropatia foi considerada quando houve registro de alterações nas medidas de relação albumina/creatinina (RAC) em urina simples em duas ou mais ocasiões ou da taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI (TUTTLE et al., 2014), que são coletadas anualmente conforme o Protocolo BRAZLIPO. A idade do início da alteração renal foi registrada para análise.

4.3.8 Diagnóstico de Retinopatia

A retinopatia foi documentada através da fundoscopia sob midríase, realizada anualmente por um único oftalmologista experiente do serviço. Para determinar o início do acometimento ocular, todas as avaliações foram consideradas a partir das anotações no prontuário do paciente.

4.3.9 Diagnóstico de Doença Hepática

O Índice de Fibrose 4 (FIB4) foi calculado para estimar o grau de fibrose hepática de forma não invasiva, utilizando os níveis da transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e contagem de plaquetas (LEE et al., 2021). Valores de FIB4 superiores a 3,25 foram considerados bastante sugestivos de cirrose, enquanto valores inferiores a 1,45 praticamente excluíram esse diagnóstico (VALLET-PICHARD et al., 2007).

A MASLD foi diagnosticada com base na evidência radiológica de excesso difuso de gordura no parênquima hepático, excluindo-se o consumo significativo de álcool (menos de 20 g/dia) e outras patologias hepáticas conhecidas. A esteatohepatite associada à doença metabólica (MASH) foi considerada quando se observou, conjuntamente, MASLD e alterações nas aminotransferases. O diagnóstico de hepatite foi considerado quando houve alterações nas transaminases hepáticas, ao passo que a insuficiência hepática crônica/cirrose foi definida com base nos parâmetros laboratoriais indicativos de insuficiência hepática crônica e/ou achados de imagem consistentes com fibrose hepática conforme descrito por Rinella e colaboradores (2023). Foi considerado que o paciente apresentava alteração hepática quando este apresentou achados hepáticos ultrassonográficos alterados e/ou alteração na dosagem de suas transaminases ou do FIB4.

4.3.10 Composição corporal – Protocolo BRAZLIPO

Seguindo o Protocolo BRAZLIPO, todos os pacientes são anualmente encaminhados para avaliações antropométricas e realização da DXA. Essas avaliações são realizadas por uma nutricionista capacitada da equipe BRAZLIPO. Os dados das últimas medidas de composição corporal foram utilizados para análise.

4.3.10.1 Preparo para avaliação da composição corporal

Para a avaliação da composição corporal, os pacientes devem seguir algumas recomendações: esvaziar a bexiga pelo menos 30 minutos antes do exame, estar em jejum nas últimas 4 horas, não consumir bebidas alcoólicas ou praticar exercícios físicos extenuantes nas últimas 24 horas. Além disso, mulheres não devem estar no período menstrual durante o exame.

4.3.10.2 Índice de Massa Corporal

Em todas as consultas de rotina, os pacientes são pesados descalços e vestindo roupas leves em uma balança calibrada. A estatura é medida em um estadiômetro com precisão de 0,1 cm. O IMC é calculado pela fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em metros}^2$, seguindo os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação (ORGANIZATION, 2000). Os dados da última consulta foram considerados para análise.

4.3.10.3 Antropometria

Os protocolos de Jackson e Pollock (1985) e Harrison et al. (1988) são realizados anualmente, utilizando um adipômetro da marca Lange™ calibrado. Sete DC (torácica, axilar média, tríceps, subescapular, abdominal, suprailíaca e coxa) são aferidas no hemicorpo direito, exceto nos casos com antecedente de amputação de membros, nos quais o dimídio esquerdo é avaliado. Duas aferições são realizadas em cada segmento, e a média é considerada para cada região anatômica. A medição da DC da panturrilha foi adicionada aos protocolos anteriormente citados, levando em consideração a história natural da LPF. A partir desses dados, o índice de Köb foi calculado (GUILLÍN-AMARELLE et al., 2016). Os achados da última avaliação foram considerados para análise.

4.3.10.4 Absorciometria de dupla emissão de raios X

A avaliação da composição corporal por DXA é realizada, anualmente, utilizando um equipamento da marca GE *Healthcare*, modelo *Lunar Prodigy Advance™*, *software enCORE* versão 17. A gordura corporal total e segmentar no tronco, extremidades superiores e inferiores são avaliadas de acordo com o protocolo do fabricante para medidas de composição corporal. As imagens codificadas por cores do mapa de composição também são revisadas visualmente. A partir dos dados da DXA, foram calculados o percentual de gordura em MMII e o FMR. Os dados da última avaliação foram considerados para análise.

4.3.11 Exames laboratoriais

Os pacientes fazem exames laboratoriais a cada consulta de acompanhamento. No entanto, para este estudo, os dados dos exames coletados na última consulta foram considerados para análise.

Os exames são rotineiramente coletados em jejum de 12 horas, conforme recomendação para as análises clínicas. A glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, ureia, creatinina, relação albumina/creatinina e transaminases são obtidos usando o método colorimétrico, de acordo com as instruções do fabricante. A hemoglobina glicada (HbA1c) é medida pela cromatografia líquida de alta pressão (*PREMIER®-Trinity Biotech apparatus*). A quimioluminescência - *Immulite 2000™* é o método utilizado para aferição da insulina, e a automação *CELL-DYN 3700 - 320™* para o hemograma completo com dosagem de plaquetas. A insulina é dosada apenas nos pacientes que não estão em insulino-terapia. O HOMA-IR (*homeostasis model assessment*) foi calculado, utilizando a glicemia de jejum e a insulina basal (GELONEZE et al., 2006). O HOMA-IR foi considerado elevado para valores superiores a 2,5 em crianças e adolescentes e 2,7 em adultos na ausência de tratamento com insulina (GELONEZE et al., 2009).

4.3.12 Exames de imagem

4.3.12.1 Ultrassonografia abdominal

Conforme o Protocolo BRAZLIPO, a ultrassonografia abdominal é realizada anualmente por radiologistas experientes, utilizando os aparelhos *Siemens Acuson™*, *Toshiba Aplio* e *General Electrics Logic P6*, equipados com transdutores lineares de 3-6 MHz. Para a finalidade deste estudo, foi considerada a análise da última ultrassonografia realizada, para

identificação a presença de MASLD e organomegalias. Todavia, foi realizada uma avaliação abrangente dos dados de todas as ultrassonografias abdominais disponíveis nos prontuários dos pacientes, com o objetivo de determinar o momento inicial das primeiras alterações hepáticas.

4.3.12.2 Exame ecocardiográfico

Seguindo o Protocolo BRAZLIPO, a avaliação de cardiomiopatia é realizada anualmente por um ecocardiografista experiente, que usando o Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway). Os dados do último ecocardiograma transtorácico bidimensional foram utilizados para avaliar a função sistólica e outros parâmetros relevantes. Todos os ecocardiogramas disponíveis nos prontuários, também foram analisados para identificar a presença de alguma alteração e, se presente, a idade que se apresentou.

Adicionalmente, a ecocardiografia bidimensional *speckle-tracking* (2D-STE) é rotineiramente realizada para mensurar a deformação miocárdica por meio da medida do strain global longitudinal (SGL), e os dados do último exame também foram incorporados à análise. Os valores normais seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, considerando a faixa etária (LANG et al., 2015; LEVY et al., 2016).

O diagnóstico de cardiomiopatia foi estabelecido na presença de pelo menos uma alteração ecocardiográfica, como aumento do átrio esquerdo, hipertrofia do ventrículo esquerdo, déficit diastólico, alteração na fração de ejeção e SGL alterado (CIARAMBINO et al., 2021).

4.3.12.3 Radiografia de corpo inteiro

Em conformidade com o Protocolo BRAZLIPO, apenas os pacientes diagnosticados com LGC foram submetidos a exames radiológicos de corpo inteiro, uma vez que a literatura destaca lesões ósseas associadas apenas a esse subtipo de lipodistrofia (PATNI; GARG, 2015). Os exames realizados incluíram radiografias do esqueleto axial (coluna cervical, torácica e pélvica) na incidência anteroposterior (AP), bem como do esqueleto apendicular, abrangendo mãos (na incidência AP), pés (na incidência pósterio-anterior) e membros superiores e inferiores (nas incidências AP e perfil).

Todas as imagens foram minuciosamente analisadas por dois radiologistas e um endocrinologista associado ao BRAZLIPO. A avaliação concentrou-se na identificação de alterações ósseas previamente descritas na literatura, tais como osteólise, osteoesclerose difusa,

pseudo-osteopoiquiose, espessamento cortical e sinais radiográficos de fratura (FREIRE et al., 2021).

4.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas da Hospital Universitário Walter Cantídio, sob os números 4.500.872 e 5.450.659, e CAAE 41766820.2.0000.5045 e 56365822.6.0000.5045. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará.

Todas as fases desse estudo seguiram os princípios éticos, em consonância com o que preconiza a Resolução 466/12 (BRASIL, 2012). Todos os participantes foram orientados sobre anonimato e sobre a pesquisa (natureza, objetivos e benefícios). Após uma explanação verbal e escrita assinaram o TCLE ou TALE (Apêndice A).

Foi obtido o Termo de Dispensa do TCLE dos pacientes que já foram acompanhados por essa enfermidade, mas já evoluíram para óbito durante o seguimento, considerando a inviabilidade dessa assinatura (Apêndice B).

4.5 Análise estatística

Os dados coletados dos prontuários foram registrados em planilhas eletrônicas para posterior análise. As variáveis quantitativas foram descritas utilizando-se média \pm desvio padrão e mediana (mínimo - máximo). Para as variáveis categóricas, os resultados foram apresentados como o número absoluto de casos/total de pacientes avaliados (percentual).

Para a análise de variáveis contínuas, recorreu-se ao teste de Mann-Whitney. As associações entre variáveis categóricas foram examinadas utilizando o teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado de independência. A diferença entre duas amostras pareadas foi avaliada através do teste de soma de postos de Wilcoxon. A normalidade dos dados foi avaliada por meio de teste de Shapiro-Wilk.

As curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foram utilizadas para avaliar a acurácia dos parâmetros de composição corporal como ferramentas diagnósticas, comparando-os ao teste genético, que é considerado o padrão-ouro neste contexto. A área sob a curva ROC (AUC) serviu para estabelecer a eficácia da triagem para lipodistrofias genéticas, sendo que uma AUC superior a 80% indicou uma excelente capacidade discriminatória. O ponto de corte ótimo

foi identificado como aquele que oferece sensibilidade superior a 75%, selecionando-se o ponto com o maior índice de Youden para otimizar a detecção.

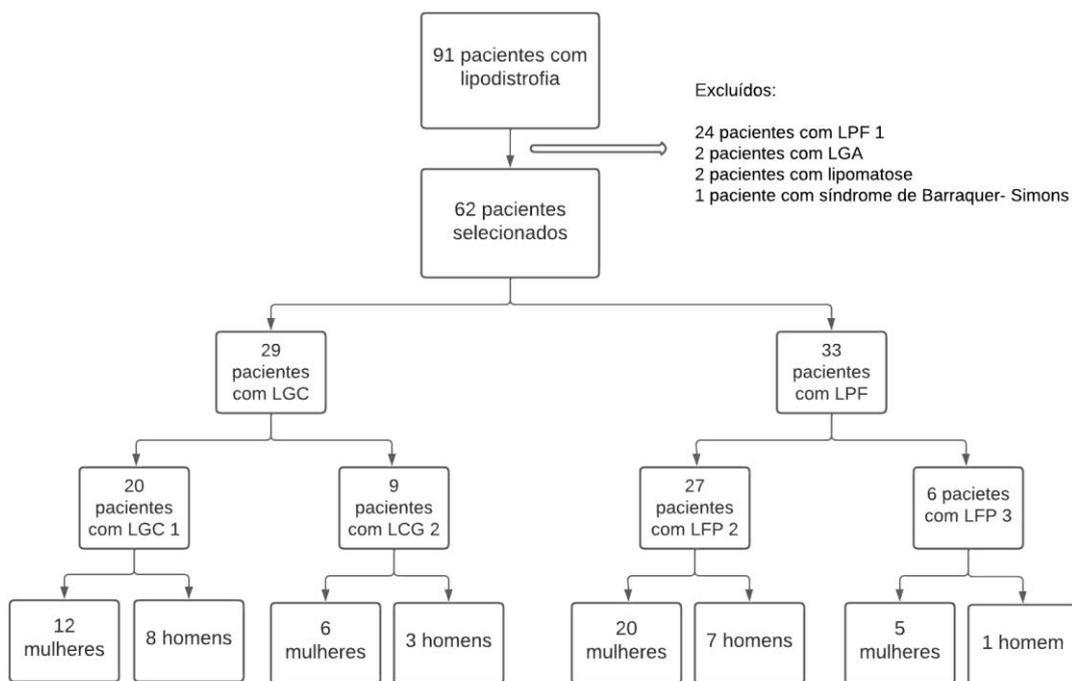
Além disso, o coeficiente de correlação de Spearman (Rho) foi utilizado para explorar as associações entre variáveis, considerando-se uma correlação como robusta quando $Rho > 0,7$.

Nesse estudo foi adotado um nível de significância de 5%. Todas as análises estatísticas foram conduzidas utilizando-se o software RStudio (versão 22.07.1) e o Microsoft Excel 2016.

5 RESULTADOS

De um total inicial de 91 pacientes identificados com diagnóstico de lipodistrofia, foram incluídos 62 pacientes no estudo (Figura 12), dos quais 61 tinham o diagnóstico genético de lipodistrofia. Adicionalmente foi incluída uma paciente com LGC 2 que não realizou teste genético, mas era irmã biológica de um paciente com diagnóstico genético confirmado de LGC e preencheu todos os critérios diagnósticos (PATNI; GARG, 2015). Foram excluídos do estudo 24 pacientes com LPF 1, dois pacientes com LGA, dois pacientes diagnosticados com lipomatose e uma paciente com a LPA (SBS).

Figura 12 – Fluxograma de seleção dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LGC 1: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 1, LGC 2: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 2, LPF 1: lipodistrofia parcial familiar tipo 1, LPF 2: lipodistrofia parcial familiar tipo 2, LGA: lipodistrofia generalizada adquirida.

Na Tabela 2, foram apresentados os dados demográficos e clínicos na população estudada.

Tabela 2 – Dados demográficos e clínicos de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

(continua)					
Variável	N	LD	LGC	LPF	P

Tabela 2 – Dados demográficos e clínicos de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	P
Gênero	62				0,243
Masculino		19 (31%)	11 (38%)	8 (24%)	
Feminino		43 (69%)	18 (62%)	25 (76%)	
Idade* (anos)	61	32 ± 18 31 (2-68)	22 ± 12 18 (2-44)	41 ± 17 40 (6-68)	<0,001
Subtipo	62				<0,001
LGC 1		20 (32%)	20 (69%)	0 (0%)	
LGC 2		9 (15%)	9 (31%)	0 (0%)	
LPF 2		27(44%)	0 (0%)	27 (82%)	
LPF 3		6 (9,7%)	0 (0%)	6 (18%)	
Consanguinidade	58	23 (39,6%)	18 (64,2%)	5 (16,6%)	<0,001
Manifestação inicial	61				<0,001
Dificuldade em ganhar peso na infância		14 (23%)	14 (48%)	0 (0%)	
DM		21 (34%)	9 (31%)	12 (38%)	
Hipertrigliceridemia		3 (4,9%)	2 (6,9%)	1 (3,1%)	
Telarca		1 (1,6%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
Atraso do DNPM		1 (1,6%)	1 (3,4%)	0 (0%)	
Alteração na distribuição de gordura corporal		16 (26%)	0 (0%)	16 (50%)	
Cirrose		2 (3,3%)	2 (6,9%)	0 (0%)	
Idade na 1ª manifestação clínica (anos)	55	17 ± 17 14 (0-65)	6 ± 9 0 (0-29)	29 ± 16 25 (6-68)	<0,001
Idade no início do acompanhamento	62	26 ± 20 26 (0,5-67,5)	14 ± 13 8 (0,5-41)	37 ± 19,36 37 (5-67,5)	<0,001
Tempo de seguimento (anos)	60	5,9 ± 5,7 5 (0,2-21)	8,5 ± 5,1 7 (0,5-18)	3,5 ± 5,2 1.5 (0,2-21)	<0,001

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, SD: desvio padrão, IMC: índice de massa corporal, DNPN: Desenvolvimento neuropsicomotor. Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

* Idade no momento da última avaliação.

As variantes genéticas identificadas neste estudo estão listadas na Tabela 3 e já foram previamente relatadas na literatura, exceto pela variante c.562_564delAAG, p.Lys188del no gene *PPAR γ* . Nesse estudo foi detectado uma tripla heterozigose em uma paciente com LGC 1 (c.589-2A>G, p.Gln196fs*228; c.299G>A, p.Ser100Asn e c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del).

Tabela 3 – Variantes genéticas observadas nos pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variante – Forma da lipodistrofia	N (total)
<i>AGPAT2</i> – LGC 1	
c.589-2A>G, p.Gln196fs*228 ¹	7
c.299G>A, p.Ser100Asn ²	6
c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del ²	6
c.366-588+534del,p.Gly106fs*188	5
c.369_372delGCTC, p.Leu124Serfs*26	3
c.646A>C, p.Lys216*	2
<i>BSCL2</i> – LGC 2	
c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5 ³	6
c.412C>T, p. Arg138*	2
c.301_302insAA, p.Met101Lysfs*11	1
<i>LMNA</i> – LPF 2	
c. 1744C>T, p.Arg582Cys	23
c.1444C>T, p.Arg482Trp	4
<i>PPARγ</i>– LPF 3	
c.802dup, p.Leu268Profs*41	5
c.562_564delAAG, p.Lys.188del	1

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: *AGPAT2*: gene 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase 2, LGC 1: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 1, *BSCL2*: gene da biogênese de gotículas lipídicas BSCL2 associada à seipina, LGC 2: Lipodistrofia generalizada congênita tipo 2, *LMNA* gene da laminina A/C, LPF 2: lipodistrofia parcial familiar tipo 2, *PPAR γ* : gene do receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo, LPF 3: lipodistrofia parcial familiar tipo 3.

¹Dentre os pacientes que apresentavam essa mutação: três a apresentavam em homozigose, enquanto dois manifestaram-na em heterozigose com a outra mutação (c.369_372delGCTC, p.Leu124Serfs*26) e um com tripla heterozigose, sendo as outras mutações em c.299G>A, p.Ser100Asn e c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del.

²As mutações c.299G>A, p.Ser100Asn (missense) e c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del (*frameshift*) sempre foram observadas concomitantemente.

³Dentre os seis pacientes com c.325dupA, p.Thr109Asnfs*5, quatro eram homozigotos, um apresentava heterozigose associada a outra mutação em c.301_302insAA, p.Met101Lysfs*11; e outro com a segunda mutação em c.412C>T, p.Arg138.

No Protocolo BRAZLIPO, é recomendado o rastreamento em cascata dos familiares de primeiro grau dos casos índices com diagnóstico de LPF. Dentre os 33 pacientes com LPF, constatou-se que 27 apresentavam pelo menos um outro membro da família afetado. Apenas seis casos índices não foram detectados com essa condição.

5.1 Dados clínicos da primeira consulta

Os pacientes inicialmente apresentaram diversas manifestações relacionadas à lipodistrofia, com destaque para o DM (Tabela 2). Três pacientes com LPF eram assintomáticos na primeira consulta e tiveram o diagnóstico revelado por meio do rastreio familiar.

O intervalo médio entre o desenvolvimento da manifestação inicial e o diagnóstico de lipodistrofia, considerado como atraso no diagnóstico, foi 13 ± 13 anos, variando de 0 a 42 anos em todo o grupo, (7 ± 11 anos nos pacientes com LGC e 19 ± 12 anos nos pacientes com LPF).

A hipertrofia muscular foi identificada em 65% dos pacientes, sendo mais prevalente no subtipo LGC (89%) do que no subtipo LPF (39%). Notavelmente, todos os pacientes com LGC apresentaram flebomegalia e protusão umbilical. Prognatismo e fácies acromegaloide estiveram presentes em 83% dos indivíduos com LGC (Figura 13). A gordura mecânica de palmas, plantas e em gordura de Bichat foi observada em todos os casos de LGC 1, mas ausente em LGC 2. Cabe destacar que apenas três pacientes com LGC não manifestaram hipertrofia muscular. Esses pacientes apresentavam comorbidades concomitantes, como pós-transplante hepático, insuficiência hepática crônica/cirrose e uma doença neurológica não diagnosticada que cursava com quadriplegia.

Figura 13 – Achados físicos em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (LGC)



Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

Legenda: a. feminino, LGC tipo 1, 27 anos, ausência quase completa de tecido adiposo subcutâneo, hipertrofia muscular, protusão umbilical, b. feminino, LGC tipo 2, 18anos, ausência completa de tecido adiposo subcutâneo, flebomegalia, protusão umbilical ausência de hipertrofia muscular, c. feminino, LGC tipo 1, 35 anos, gordura de Bichat em paciente com LGC 1, d. feminino, 34 anos, LGC tipo 2: prognatismo e ausência de gordura de Bichat, e. acúmulo de tecido adiposo em mão de paciente feminino 13 anos, LGC 1, comparada à mão de pesquisadora saudável à esquerda, f. ausência de gordura mecânica em mãos de paciente com LGC 2 comparada à mão de pesquisadora saudável à direita.

No subtipo LPF, a lipoatrofia foi predominantemente observada em 82% dos pacientes, enquanto nos membros superiores esse achado esteve presente em 42% (Figura 14). O aumento da circunferência abdominal foi identificado em 66% dos pacientes, enquanto o sinal do duplo queixo e a giba foram notados em 48% e 42% dos casos, respectivamente. É importante notar que, entre os pacientes com LPF 3, a lipoatrofia de membros superiores teve maior frequência do que na LPF 2, estando presente em 83% e 33,3%, respectivamente.

Figura 14 – Achados físicos em pacientes com lipodistrofia parcial familiar (LPF)

Figura 14 – Achados físicos em pacientes com lipodistrofia parcial familiar (LPF)



Legenda: a. masculino, LPF tipo 2, 65 anos, lipoatrofia em membros inferiores e superiores, acúmulo de gordura em região centrípeta, flebomegalia, *acanthosis nigricans*, sinal do duplo queixo, b. feminino, 39 anos, LPF tipo 3, lipoatrofia em membros inferiores e superiores, ausência de acúmulo de gordura em região centrípeta.

Fonte: Acervo BRAZLIPO, 2023.

5.2 Composição corporal

A Tabela 4 apresenta dados sobre a composição corporal obtida através da antropometria dos pacientes com lipodistrofia, destacando-se as diferenças entre os subtipos de lipodistrofia. O IMC variou entre baixo peso e peso normal entre os pacientes portadores de LGC, sendo normal em 19 (65,5%) destes. Já entre os portadores de LPF, o IMC variou de baixo peso a obesidade grau 2, sendo baixo peso em 3 (9,4%) pacientes; normal em 15 (47%); sobrepeso em 8 (25%); obesidade grau 1 em 4 (13%) e obesidade grau 2 em 2 pacientes (6,3%).

Todos os parâmetros avaliados exibiram diferenças entre os dois subtipos de lipodistrofia. Entretanto a DC da panturrilha foi semelhante nos dois subtipos ($p = 0,270$).

Tabela 4 – Dados da composição corporal obtidos por antropometria de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE (continua)

Tabela 4 – Dados da composição corporal obtidos por antropometria de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
Peso (Kg)	61	56 ± 17	50 ± 15	61 ± 18	0,015
		58 (18,7-104)	50 (13-78,7)	60 (18,7-104)	
Altura (m)	61	1,55 ± 1,16	1,56 ± 0,20	1,54 ± 0,13	<0,001
		1,59 (0,92-1,79)	1,62 (0,92-1,76)	1,54 (1,1-1,79)	
IMC (Kg/m ²)	61	22,7 ± 4,8	20,1 ± 2,9	24,6 ± 5	<0,001
		22,8 (14,7-35,3)	20,2 (14,7-25)	24,7 (15,4-35,3)	
C. cervical (cm)	49	37,9 ± 5,5	35,5 ± 2,9	39,5 ± 6,2	0,003
		37,6 (25-56,8)	35,6 (31-40)	39 (25-56,8)	
CC(cm)	49	80 ± 11	75 ± 7	84 ± 12	<0,001
		79 (51,2-105,5)	74 (62-91,5)	84 (51,2-105,5)	
DCSE (mm)	50	21 ± 15	10 ± 4	28 ± 14	<0,001
		16 (5-60,5)	9 (5-16)	30 (7-60,5)	
DC pant. (mm)	49	5,9 ± 4,12	4,8 ± 0,96	6,6 ± 5,03	0,270
		5,0 (2-24)	5,0 (3-6)	5,5 (2-24)	
DC coxa (mm)	51	8,7 ± 4,0	6,9 ± 1,8	9,7 ± 4,6	0,016
		8,0 (4-23,5)	7,0 (4-11)	8 (4-23,5)	
Índice de Köb	40	4,9 ± 3,4	2,5 ± 0,8	5,8 ± 3,5	0,001
		3,8 (0,87-14,8)	2,4 (1,5-4,28)	4,7 (0,87 – 14,8)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, IMC: índice de massa corporal, C.: circunferência, CC: circunferência de cintura, DCSE: dobra cutânea subescapular, DC pant.: dobra cutânea da panturrilha, DC coxa: dobra cutânea da coxa.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

A análise da composição corporal obtidos por DXA revelou diferenças em todos os parâmetros entre dois subtipos de lipodistrofia. Os resultados foram apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Dados da composição corporal obtidos por DXA de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE (continua)

Tabela 5 – Dados da composição corporal obtidos por DXA de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
PGC	55	21 ± 10	10 ± 2	28 ± 7	< 0,001
		22 (6,3-42)	10,3 (6,3-15)	27 (12,4-42)	
TAV (g)	41	757 ± 716	32 ± 37	1093 ± 623	< 0,001
		626 (0-2229)	23 (0-113)	919 (153-2229)	
TAV (cm ³)	41	799 ± 755	34 ± 40	1155 ± 656	< 0,001
		664 (0-2363)	24 (0-24)	974 (162-2363)	
PGB	55	21 ± 9	13 ± 3	26 ± 8	< 0,001
		19 (7,7-45,1)	13 (7,7-19,6)	26 (12,5-45,1)	
PGP	55	18 ± 8	12 ± 3	22 ± 7	< 0,001
		16 (6,4-36,9)	13 (6,4-17,8)	20 (10,4-36,9)	
PGT	55	22 ± 14	7 ± 2	32 ± 9	< 0,001
		21 (4,4-47,5)	7 (4,4-10,9)	31,7 (11,7-47,5)	
FMR	55	1,13 ± 0,52	0,63 ± 0,13	1,49 ± 0,37	< 0,001
		1,12 (0,4-2,15)	0,61(0,4-0,93)	1,49 (0,58-2,15)	
MG tronco / MG total	55	0,49 ± 0,14	0,35 ± 0,04	0,60 ± 0,08	< 0,001
		0,55 (0,28- 0,69)	0,35 (0,28- 0,48)	0,61(0,33-0,69)	
MG pernas / MG total	55	0,27 ± 0,08	0,35 ± 0,05	0,22 ± 0,05	< 0,001
		0,27(0,11- 0,44)	0,36 (0,27- 0,44)	0,22 (0,11-0,33)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, PGC: percentagem de gordura corporal, TAV g: tecido adiposo visceral em massa, TAV (cm³): tecido adiposo visceral em volume, PGB: percentagem de gordura nos braços, PGP: percentagem de gordura nas pernas, PGT: percentagem de gordura no tronco, FMR: *fat mass ratio*, MG tronco / MG total: Massa gorda no tronco/Massa gorda total, MG pernas / MG total: Massa gorda nas pernas/Massa gorda total.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

5.3 Análise comparativa da composição corporal em pacientes com lipodistrofia de acordo com o gênero

Foram observados os parâmetros relacionados aos MMII e analisados de acordo com o gênero. As medidas das DC da coxa, da panturrilha e a PGP não apresentaram diferenças significativas entre os grupos masculino e feminino, conforme evidenciado na Tabela 6.

Tabela 6 – Comparação entre os parâmetros de composição corporal por antropometria e por DXA entre indivíduos com lipodistrofia genética, de acordo com o gênero

	Total	Masculino	Feminino	p
N	57	17	40	
Subtipo				
LGC	29 (51%)	11 (65%)	18 (45%)	0,173
LPF	28 (49%)	6 (35%)	22 (55%)	
IMC	22,9 ± 4,8 22,8 (14,7-35,3)	22,9 ± 5,5 22,2 (14,7-35,3)	22,9 ± 4,6 23,2 (15,1-35,2)	0,734
DC pant	5,41 ± 3,25 5,0 (2,00-23,00)	5,21 ± 2,55 4,5 (2,50-11,50)	5,50 ± 3,54 5,0 (2,00-23,00)	0,521
DC coxa	8,1 ± 3,7 7,0 (4,0-23,5)	7,8 ± 4,9 6,8 (4,0-23,5)	8,2 ± 3,2 8,0 (4,0-19,0)	0,206
PGP	17 ± 7 16 (6-37)	16 ± 8 14 (6-34)	18 ± 7 16 (8-37)	0,189

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: DXA: absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, PGC: porcentagem de gordura corporal, PGP: porcentagem de gordura nas pernas, DC: dobra cutânea, pant: panturrilha.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

5.4 Dislipidemia e pancreatite

No acompanhamento dos pacientes, o HDL-colesterol baixo e a HiperTG foram os principais achados (Tabela 7). Os pacientes com LGC tiveram uma maior ocorrência de pancreatite ($p = 0,049$). Quatro pessoas com LGC tiveram pancreatite: três delas com LGC 1 e uma com LGC 2.

Tabela 7 – Anormalidades lipídicas e suas complicações em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
HDL-baixo	58	51 (88%)	26 (90%)	25 (83%)	0,706

(continua)

Tabela 7 – Anormalidades lipídicas e suas complicações em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
HiperTG	60	50 (83%)	26 (90%)	24 (77%)	0,302
Idade no início da HiperTG (anos)	46	21 ± 20 18 (0,08-66)	9 ± 11 4 (0,08-29)	39 ± 17 36 (13-66)	< 0,001
TG >500	60	26 (43%)	16 (55%)	10 (32%)	0,073
Pico TG (mg/dL)	57	1087 ± 1686 471(40-8885)	1336 ± 1989 607 (98-8885)	848 ± 1322 326 (40-4686)	0,112
Idade pico TG (anos)	57	28 ± 19 28 (0,5-66)	17 ± 13 15 (0,5-44)	40 ± 17 39 (6-66)	< 0,001
DPL	57	34 (60%)	14 (48%)	20 (71%)	0,075
Idade DLP (anos)	31	32 ± 17 29 (0-61)	23 ± 13 26 (0-43)	37 ± 17 31 (13-61)	0,063
Pancreatite	60	4 (6,7%)	4 (14%)	0 (0%)	0,049
Idade pancreatite (anos)	4	21,5 ± 7,5 21,5 (13-30)	21,5 ± 7,5 21,5 (13-30)	NA ± NA (NA)	
NÃO HDL (mg/dL)	57	139 ± 78 110 (52-434)	130 ± 79 100 (52-434)	147 ± 77 119 (59-359)	0,237
HDL(mg/dL)	57	34 ± 11 32 (12-59)	29 ± 9 27 (12-51)	39 ± 10 39 (23-59)	< 0,001
TG ATUAL (mg/dL)	58	477 ± 729 195(40-3565)	516 ± 732 191 (72-3565)	437 ± 737 195 (40-3213)	0,474
DM	42	615 ± 819,74 258(74-3565)	616±777 298 (74-3565)	613,7±871 252 (100-3213)	0,705

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, HDL: high density lipoprotein, HiperTG: hipertrigliceridemia, TG: triglicérides, DLP: dislipidemia, DM: pacientes portadores de diabetes melitus.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaborado pela autora.

5.5 Resistência à insulina e DM

A Tabela 8 compara os dados referentes a resistência à insulina, DM e complicações macrovasculares entre os dois subtipos de lipodistrofia. Na análise da prevalência da SOP, foram excluídas 11 pacientes: 8 com LPF (6 por estarem na menopausa e 2 por não terem atingido a menarca) e 3 do subtipo LGC, (estavam com idade inferior a 15 anos e ainda não tinham apresentado a menarca até a última avaliação).

Tabela 8 – Dados clínicos e laboratoriais relacionados à resistência à insulina, DM e complicações macrovasculares de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
<i>Acanthosis nigricans</i>	60	51 (85%)	29 (100%)	22 (66%)	0,035
SOP	37	16 (43%)	8 (53%)	8 (36%)	0,021
DM	60	42 (70%)	23 (79%)	19 (61%)	0,349
Pré DM		10 (17%)	3 (10%)	7 (23%)	
Idade Dx DM (anos)	41	23 ± 17 18 (0-65)	11 ± 8 11 (0 -29)	36 ± 14 37 (17-65)	< 0,001
Tempo DM (anos)	41	13 ± 9 10 (0-42)	14 ± 8 12 (0-27)	11 ± 11 7 (0-42)	0,213
DAC/AVC	42	4 (9,5%)	1 (4,3%)	3 (16%)	0,313
Idade DAC (anos)	4	48 ± 16 49 (30-65)	30 ± NA 30 (30-NA)	54 ± 12 57(41-65)	0,500
DAOP	42	5 (12%)	2 (8,7%)	3 (16%)	0,644
Idade DAOP (anos)	3	35,7 ± 10,7 30 (29-48)	29,5 ± 0,7 29,5 (29-30)	48 ± NA 48 (48-NA)	0,667
Amputação	37	3 (8,1%)	3 (17%)	0 (0%)	0,105
Idade na amputação (anos)	3	25 ± 7,8 29 (16-30)	25 ± 7,8 29 (16-30)	NA ± NA (NA)	

(continua)

Tabela 8 – Dados clínicos e laboratoriais relacionados à resistência à insulina, DM e complicações macrovasculares de pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

(conclusão)					
Variável	N	LD	LGC	LPF	p
GJ (mg/dL)	56	141 ± 83 101 (67-514)	151 ± 98 110 (67-514)	129 ± 63 98 (71-274)	0,611
DM	42	164 ± 87 145 (67 -514)	170 ± 99 159 (67-514)	155,9 ± 64,6 144 (76-274)	0,753
Insulinemia (uUI/mL)	36	34 ± 47 20 (0-259)	39 ± 56 22 (2-259)	24 ± 22 17 (2,1-62,2)	0,668
HOMA-IR	22	4,8 ± 4,5 3,3 (0,38- 18,49)	4,3 ± 3,3 4,1 (0,38-10,24)	5,3 ± 5,4 3,2 (0-18,49)	0,974
HbA1c (%)	57	7,57 ± 2,57 6,9 (3,9-13,7)	8,11 ± 2,89 7,2 (3,9-13,7)	7,00 ± 2,10 6,1 (4,8-12)	0,090
DM	42	8,45 ± 2,47 8,0 (4,4-13,7)	8,86 ± 2,69 8,3 (4,4-13,7)	7,91 ± 2,0 7,9 (4,9-12)	0,202
TTO com Met	60	44 (73%)	21 (72%)	23 (74%)	0,876
TTO com Pio	60	2 (3.3%)	0	2 (6,5%)	0,492
TTO com Glic	60	7 (12%)	0	7 (23%)	0,011
TTO com insulina	57	32 (76%)	20 (89%)	12 (63%)	0,047
Dose Insulina/dia (UI/Kg)	28	1,97 ± 1,79 1,47 (0,1-6,71)	2,33 ± 2,10 1,67 (0,26-6,71)	1,41 ± 1,00 1,26(0,1-2,73)	0,321

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, Dx: diagnóstico, DM: diabetes melitus, PN: polineuropatia diabética, NA: neuropatia autonômica, DAOP: doença arterial obstrutiva periférica, DAC: doença arterial coronariana, AVC: acidente vascular cerebral, SOP: síndrome do ovário policístico, HOMA-IR: modelo homeostase para resistência à insulina. NA: não se aplica, DM: pacientes portadores de diabetes melitus, TTO: tratamento. GLIC: Gliclazida

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

Apenas 8 (13%) indivíduos mantiveram níveis normais de glicemia, representando 11% dos pacientes com LGC e 16% dos pacientes com LPF. Os três pacientes com LGC que apresentaram glicemia normal pertenciam ao subtipo LGC 1, compreendendo uma menina e dois meninos, com idades de 6, 3 e 13 anos, respectivamente. Entre os pacientes com LPF, cinco mantiveram níveis normais de glicemia, todos pertencentes ao subtipo Dunnigan (LPF 2), incluindo três crianças (dois meninos, 8 e 13 anos, e uma menina, 6 anos) e dois adultos (uma mulher, 25 anos, e um homem, 35 anos), este último caracterizado por uma alta atividade física (praticante de *crossfit* e corridas).

A metformina foi o antidiabético oral mais utilizado (83%), sendo que os pacientes que não a utilizavam eram aqueles com clearance de creatinina inferior a 30 ou com menos de cinco anos de idade. A maioria dos pacientes apresentava um controle deficiente do DM, visto que 64% dos pacientes com diabetes tinham HbA1c superior a 7% e 40% tinham valores superiores a 8,5%.

Amputações de MMII foram observadas exclusivamente em três pacientes do subtipo LGC, com idades de 16, 29 e 30 anos. Em contraste, nenhum paciente do subtipo LPF apresentou amputações (Tabela 8).

5.6 Complicações microvasculares

Entre as complicações microvasculares analisadas (Tabela 9), a PN foi a mais prevalente, sem diferenças entre os subtipos de lipodistrofia.

Tabela 9 – Complicações microvasculares e dados renais observados em pacientes lipodistrofia e diabetes melitus acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

(continua)					
Variável	N	LD	LGC	LPF	p
PN	42	27 (64%)	14 (61%)	13 (68%)	0,611
Idade PN (anos)	26	35 ± 19 31 (6-68)	20 ± 10 17 (6-41)	49 ± 15 51 (31-68)	< 0,001
NA	28	7 (25%)	5 (56%)	2 (11%)	0,020
Idade NA (anos)	6	18 ± 9 18 (7-30)	17 ± 10 14 (7-30)	22 ± NA 22 (22-NA)	> 0,999

Tabela 9 – Complicações microvasculares e dados renais observados em pacientes lipodistrofia e diabetes melitus genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE
(conclusão)

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
Nefropatia	41	20 (49%)	13 (57%)	7 (39%)	0,262
Idade nefropatia (anos)	20	29 ± 17 27 (10-66)	20 ± 9 20 (10-35)	46 ± 16 39 (25-66)	0,002
Cr (mg/dL)	40	0,74 ± 0,34 0,6 (0,29-1,7)	0,73 ± 0,37 0,6 (0,29-1,7)	0,74 ± 0,30 0,6(0,45-1,6)	0,590
Clcr (mL/min)	40	112 ± 33 120 (31-195)	120 ± 37 126 (31-195)	102 ± 25 108 (47-129)	0,006
RA/C	35	145 ± 536 10(0,02-3163)	221 ± 704 5 (0,02-3163)	43 ± 72 11 (1-184)	0,400
Nefromegalia	42	14 (33%)	14 (61%)	0 (0%)	< 0,001
Nefrolitíase	33	3 (9,1%)	2 (8,7%)	1 (10%)	> 0,999
Retinopatia	39	13 (33%)	11 (48%)	2 (13%)	0,021
Idade retinopatia (anos)	13	33 ± 14 31 (12-67)	29 ± 9 28 (12-41)	58 ± 13 58 (48-67)	0,038

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, Cr: creatinina sérica, Clcr: clearance de creatinina, RA/C: relação albumina/creatinina de amostra simples de urina.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

Quanto à nefropatia, os dados indicaram uma prevalência considerável de danos renais em ambos os subtipos, sem diferenças na sua ocorrência (Tabela 9). Destaca-se, porém, um caso grave de um paciente com LGC 1, que evoluiu para insuficiência renal em estágio final, necessitando de terapia de substituição renal (hemodiálise) seguida de transplante renal. Além disso, a nefromegalia foi um achado presente unicamente entre os pacientes do subtipo LGC.

A retinopatia foi outra complicação comum na lipodistrofia, sendo mais comum no subtipo LGC. Destaca-se que apenas uma paciente com LGC apresentou amaurose completa em um olho. Nenhum paciente do subtipo LPF apresentou amaurose.

5.7 Doença hepática esteatótica metabólica

Alterações hepáticas foram muito prevalentes nessa população (Tabela 10). Cinco mulheres, quatro com LGC e uma com LPF, desenvolveram insuficiência hepática crônica/cirrose. Destas, duas foram submetidas ao transplante hepático, uma LGC aos 26 anos e outra LPF aos 60 anos de idade.

Tabela 10 – Achados hepáticos observados em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

					(continua)
Variável	N	LD	LGC	LPF	p
Alteração hepática	47	39 (83%)	21 (72%)	18 (100%)	0,017
Idade doença hepática (anos)	37	28 ± 18 28(0,5-62)	18 ± 13 19(0,5-41)	40 ± 15 42(13-62)	<0,001
Transaminases alteradas	56	14 (25%)	9 (31%)	5 (19%)	0,280
FIB 4	55	0,79 ± 0,68 0,59(0,04-3,93)	0,64 ± 0,54 0,47(0,04-2,13)	0,95 ± 0,78 0,77(0,04-3,93)	0,054
Hepatomegalia	39	26 (67%)	21 (72%)	5 (50%)	0,253
Esteatose	49	32 (65%)	14 (50%)	18 (86%)	0,009
Grau Esteatose	46				0,030
Leve		13 (28%)	4 (15%)	9 (45%)	
Moderada		14 (30%)	8 (31%)	6 (30%)	
Severa		3 (6,5%)	1 (3,8%)	2 (10%)	
Cirrose	59	5 (8,5%)	4 (14%)	1 (3,3%)	0,195
Esplenomegalia	39	8 (21%)	7 (24%)	1 (10%)	0,653

Tabela 10 – Achados hepáticos observados em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

					(conclusão)
Variável	N	LD	LGC	LPF	p
TGO (U/L)	56	37 ± 34	38 ± 31	36 ± 38	0,204
		28 (11-190)	31 (11-174)	24 (14-190)	
TGP (U/L)	56	45 ± 50	46 ± 35	44 ± 64	0,021
		30 (8-317)	38 (10-195)	23 (8-317)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, 1ª alteração US: primeira alteração detectada ao ultrassom abdominal, FIB 4: índice de fibrose-4, TGO: transaminase oxalacética, TGP: transaminase pirúvica.

Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

5.8 Doença cardiovascular

A HAS foi uma comorbidade frequente nesta população (Tabela 11). A análise estratificada por subtipo de lipodistrofia foi realizada e observou-se que, a HAS estava presente em 83% (5 em 6) dos pacientes com LPF 3 e em 33% (9 em 27) dos pacientes com LPF 2, 22% (2 em 9) dos pacientes com LGC 2 e 20% (4 em 20) dos pacientes com LGC 1.

Tabela 11 – Doenças cardiovasculares observadas em pacientes diabéticos com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

					(continua)
Variável	N	LD	LGC	LPF	p
HAS	60	21 (35%)	6 (21%)	15 (48%)	0,025
Cardiomiopatia	41	26 (63%)	20 (74%)	6 (43%)	0,049
Idade na cardiomiopatia (anos)	27	23 ± 19	15 ± 10	52 ± 13	< 0,001
		17 (3-67)	15 (3-12)	56 (33-67)	
Aumento AE	40	11 (28%)	8 (29%)	3 (25%)	> 0,999
HVE	40	8 (20%)	6 (21%)	2 (17%)	> 0,999
Déficit diastólico	40	12 (30%)	11 (39%)	1 (8.3%)	0,067
FE preservada	40	39 (98%)	28(100%)	11 (92%)	0,300

Tabela 11 – Doenças cardiovasculares observadas em pacientes diabéticos com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

Variável	N	LD	LGC	LPF	p
SGL alterado	26	10 (38%)	10 (45%)	0 (0%)	0,136

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, ECO: ecocardiograma, AE: aumento de átrio esquerdo, HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo, FE: fração de ejeção, SGL: strain global longitudinal.

Os dados numéricos foram apresentados em média \pm desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria.

Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

A DAC foi mais comum em indivíduos com LPF, embora não haja diferenças entre os subtipos. Quatro pacientes com LPF apresentaram DAC, enquanto apenas um paciente com LGC foi diagnosticado com essa condição. Apenas um caso de AVC foi registrado, em um paciente do subtipo LPF. A Tabela 11 apresenta outras anormalidades cardiovasculares identificadas entre os pacientes com lipodistrofia.

5.9 Lesões ósseas

Os pacientes com LGC foram submetidos a avaliação óssea, revelando alterações em 18 dos 20 casos (90%). Neste subtipo, 35% dos pacientes apresentaram lesões líticas, 15% mostraram achados de esclerose cortical e 40% apresentaram tanto lesões líticas quanto esclerose. Apenas dois pacientes com LGC 2 não tiveram lesões ósseas, um menino de 11 anos e uma mulher de 18 anos.

5.10 Outros achados

A esplenomegalia foi diagnosticada em sete pacientes com LGC, sendo que um deles apresentava insuficiência hepática crônica/cirrose. Em relação aos pacientes com LPF, a esplenomegalia estava presente em apenas um caso, também associado à cirrose (Tabela 10).

Hipotireoidismo foi observado em 13% dos pacientes (8/60), sendo 10% dos indivíduos com LGC e 16% dos indivíduos com LPF ($p = 0,708$). Um caso de hipertireoidismo clínico foi identificado em uma paciente com LGC 1, que necessitou de uma tireoidectomia total (TT) devido a um extenso bócio multinodular com volume de 164 cm³. Outra paciente

com LGC 1 apresentou carcinoma papilífero de tireoide (T3N1) aos sete anos, sendo submetida a TT e dose ablativa de iodo-131.

5.11 Mortalidade

Cinco pacientes com LGC evoluíram para o óbito desde o início do acompanhamento no serviço, enquanto nenhum paciente com LPF faleceu. A Tabela 12 apresenta o perfil clínico desses pacientes, incluindo a causa imediata da morte.

Tabela 12 – Dados sobre mortalidade em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

(continua)

Paciente	Subtipo, Gênero	Idade no óbito (anos)	Idade no início do acompanhamento	Comorbidades	Causa imediata de morte
1	LGC 1, ♂	2	1	DM, HiperTG, MASLD.	Sepse secundária a volvo de sigmoide
2	LGC 2, ♀	15	9	DM, Retinopatia, PNP, Nefropatia, Cardiomiopatia, HiperTG, MASH.	Sepse relacionada a infecção urinária de repetição
3	LGC 2, ♀	15	8	DM, PNP, Nefropatia, Cardiomiopatia, HiperTG, pancreatite, Cirrose.	Hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas

Tabela 12 – Dados sobre mortalidade em pacientes com lipodistrofia genética acompanhados na unidade BRAZLIPO – CE

(conclusão)

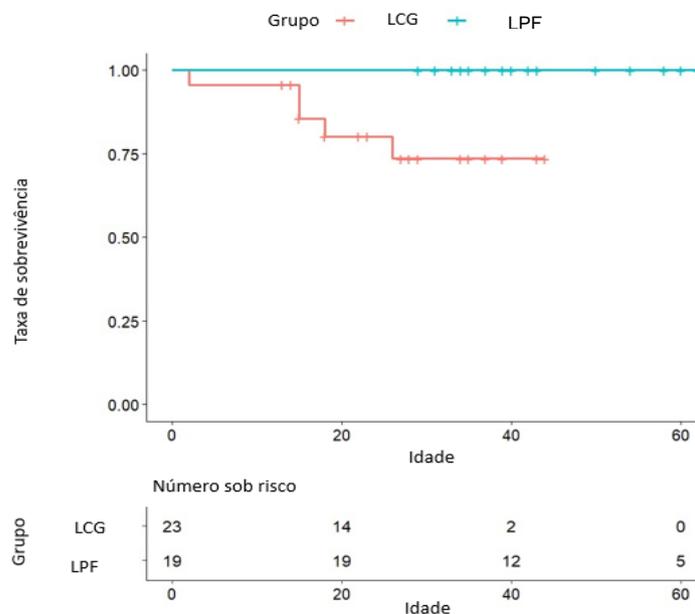
Paciente	Subtipo, Gênero	Idade no óbito (anos)	Idade no início do acompanhamento	Comorbidades	Causa imediata de morte
4	LGC 2, ♀	18	1	DM, PNP, NA, Cardiomiopatia, HiperTG, Cirrose.	Sepse secundária a um abscesso cerebral.
5	LGC 2, ♀	26	24	DM, Retinopatia,, Nefropatia, HiperTG, Cirrose.	Infecção por citomegalovírus, poucos meses após o transplante hepático

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LGC1: lipodistrofia generalizada congênita do tipo 1, LGC2: lipodistrofia generalizada congênita do tipo 2, DM: Diabetes melitus, HiperTG: hipertrigliceridemia, MASLD: Doença hepática esteatótica metabólica, PNP: polineuropatia periférica, MASH: Esteatohepatite associada à doença metabólica, NA: neuropatia autonômica.

A Figura 15 apresenta a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, comparando a sobrevivência entre pacientes com LGC e LPF acompanhados na unidade BRAZLIPO- CE.

Figura 15 – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier comparando a taxa de sobrevivência entre pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita e com Lipodistrofia Parcial Familiar



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LGC (Lipodistrofia Generalizada Congênita) e com LPF (Lipodistrofia Parcial Familiar). O eixo vertical (y) representa a taxa de sobrevivência e o eixo horizontal (x) representa a idade dos pacientes.

5.12 Comparação com grupo controle

5.12.1 Comparação da composição corporal por antropometria e DXA entre os pacientes com lipodistrofia e seus respectivos grupos controle

Foram selecionados 52 indivíduos saudáveis para o grupo controle com o objetivo de analisar os parâmetros de composição corporal. Foram criados dois grupos: um para comparar com o subtipo LGC e outro para o subtipo LPF (Tabela 13). Quatro crianças com LPF (com idade inferior a 18 anos) foram excluídas desta avaliação. Além disso, foram excluídos seis pacientes com LGC pois não haviam concluído a avaliação da composição corporal, por motivo de óbito ou porque tinham idade inferior a 8 anos.

Tabela 13 – Dados clínicos da composição corporal (antropometria e DXA) de pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita e Lipodistrofia Parcial Familiar e seus respectivos grupos controle

(continua)

Variáveis	LGC (N: 23) ¹	Comparação LGC (N: 23) ¹	Valor p ¹	LPF (N: 29) ²	Comparação LPF (N: 29) ²	Valor p ²
Gênero			> 0,999			> 0,999
Masc	11 (38%)	11 (38%)		7 (24%)	7 (24%)	
Fem	18 (62%)	18 (62%)		22 (76%)	22 (76%)	
Idade (anos)	24 ± 11 23 (9-44)	24 ± 11,5 23 (9-47)	0,506	41 ± 17 40 (6-68)	41 ± 17 41 (7-68)	0,904
IMC (Kg/m²)	20,6 ± 2,8 20,6 (15-25)	21,3 ± 2,9 22,1 (15-25,7)	0,133	25,1 ± 5,2 24,7 (15,5-35,3)	25,1 ± 4,6 24,3 (16-34,9)	> 0,999
C. cervical (cm)	35,5 ± 2,9 35,6 (31-40)	32,0 ± 3,4 31,1 (27-39,4)	0,002	39,3 ± 6,2 39(25-56,8)	33,8 ± 4,5 33,2(25-46)	< 0,001
Cintura (cm)	75 ± 7 74 (62-92)	69 ± 8 67 (56-84)	0,049	84 ± 12 84 (51-106)	81 ± 15 77 (57-114)	0,207

Tabela 13 – Dados clínicos da composição corporal (antropometria e DXA) de pacientes com Lipodistrofia Generalizada Congênita e Lipodistrofia Parcial Familiar e seus respectivos grupos controle

Variáveis	LGC (N: 23) ¹	Comparação		LPG (N: 29) ²	Comparação	
		LGC (N: 23) ¹	Valor p ¹		LPG (N: 29) ²	Valor p ²
DCSE	10 ± 4	16 ± 7	0,004	28 ± 14	23 ± 10	0,153
(mm)	9 (5-16)	14 (5-28)		30 (7-61)	23 (6-45)	
DC pant.	5 ± 1	18 ± 10	< 0,001	7 ± 5	18 ± 9	< 0,001
(mm)	5 (3-6)	15 (5-40)		6 (2-24)	16 (5-37)	
DC coxa	7 ± 2	28 ± 13	< 0,001	10 ± 5	27 ± 12	< 0,001
(mm)	7 (4-11)	25 (9-60)		8 (4-24)	27 (7-50)	
PGC	10 ± 2	30 ± 8	< 0,001	28 ± 7	33 ± 8	0,004
	10 (6-15)	31 (17-44)		27 (12-42)	35 (11-47)	
TAV	32 ± 37	191 ± 143	< 0,001	1,093 ± 623	803 ± 692	0,059
(g)	23 (0-113)	198 (8-499)		919 (153-2,229)	656 (153-2587)	
TAV	34 ± 40	202 ± 151	< 0,001	1,155 ± 656	851 ± 733	0,063
(cm³)	24 (0-120)	210 (9-528)		974 (162-2,363)	695 (18-2,743)	
PGP	12 ± 3	34 ± 9	< 0,001	22 ± 7	34 ± 7	< 0,001
	13 (6-18)	35 (18-50)		20 (10-37)	34 (19-48)	
PGT	7 ± 2	28 ± 8	< 0,001	32 ± 9	36 ± 8	0,106
	7 (4-11)	29 (12-41)		33 (12-48)	34 (21-52)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPG: lipodistrofia parcial familiar, Masc: masculino, Fem: feminino, PGC: percentagem de gordura corporal, TAV g: tecido adiposo visceral em massa, TAV (cm³): tecido adiposo visceral em volume, PGP: percentagem de gordura nas pernas, PGT: percentagem de gordura no tronco. Os dados numéricos foram apresentados em média ± desvio padrão e mediana (mínimo-máximo). Os dados categóricos foram expressos em número absoluto/percentual dentro da categoria. Foram utilizados teste qui-quadrado de independência; Teste de Mann-Whitney.

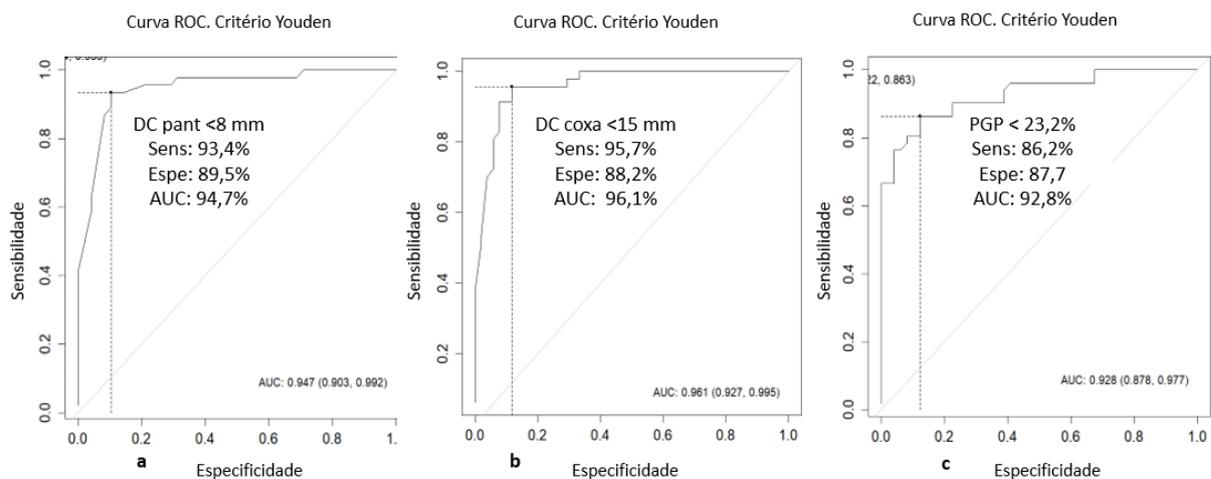
Houve diferença entre o subtipo LGC e seu grupo controle em todas as medidas antropométricas e da DXA. No subtipo LPG, houve diferença em todas as medidas em relação ao seu grupo controle ($p < 0,001$), com exceção da DC subescapular ($p = 0,153$).

As medidas da PGC e da PGP foram menores nos subtipos de lipodistrofia em relação aos seus respectivos controles. A percentagem de gordura no tronco (PGT) e a TVA não apresentaram diferenças entre o subtipo LPG e seu grupo controle.

5.12.2 Análise de curva ROC para DC da panturrilha, DC de coxa e PGP em pacientes com LGC e LPF independente de gênero e subtipo

Com base nos resultados obtidos, foi conduzida uma análise com curva ROC, utilizando as DC da panturrilha, da coxa e a PGP (Figura 16), tendo o teste genético como teste de referência (padrão-ouro).

Figura 16 – Curva ROC para estabelecimento de critério diagnóstico para lipodistrofia independentemente do grau de acometimento e do gênero, utilizando o critério de Youden



Fonte: Elaborado pela autora.

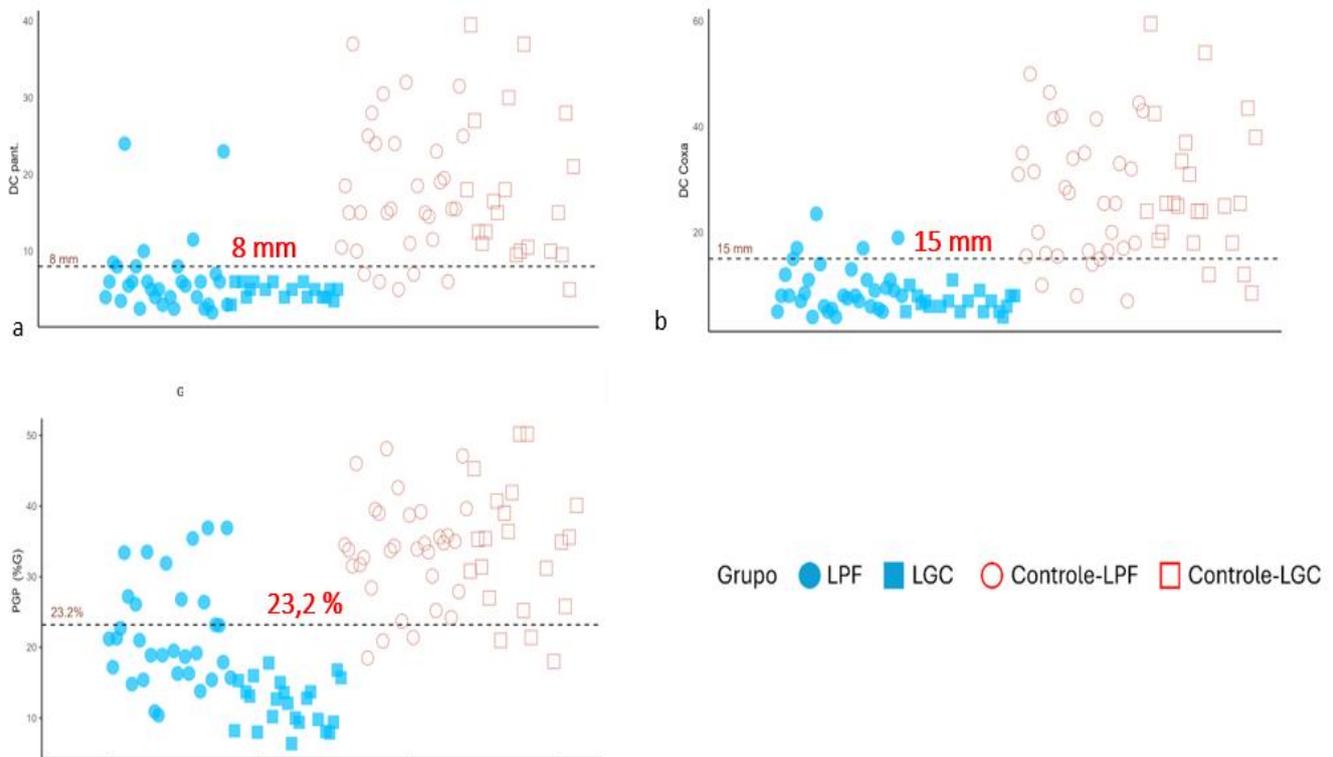
Legenda: a. Curva ROC da Dobra cutânea da panturrilha (DC pant): valor preditivo positivo 89,5 e valor preditivo negativo 93,4%, b. Curva ROC da Dobra cutânea da coxa (DC da coxa): valor preditivo positivo 88,2 e valor preditivo negativo 95,7%, c. Curva ROC da Percentagem de gordura na perna na DXA (PGP): valor preditivo positivo 88% e valor preditivo negativo 86%. Sens: sensibilidade, Espe: especificidade, AUC: área sob a curva.

5.12.3 Aplicação dos critérios das medidas de composição corporal obtidos para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia

Após determinar os pontos de corte, elaborou-se um gráfico de dispersão com todas as medições realizadas nos pacientes com lipodistrofia e nos indivíduos controles, para analisar a aplicabilidade dos três critérios sugeridos (Figura 17). Todos os indivíduos com LGC e a maioria dos com LPF apresentaram medidas abaixo de 8 mm para a DC da panturrilha e abaixo de 15 mm para a DC da coxa. No entanto, em três adultos com LPF, essas medidas ultrapassaram esses limites: uma mulher de 24 anos (DC da panturrilha: 23 mm e DC da coxa: 19 mm), um homem de 68 anos (DC da panturrilha: 10 mm e DC da coxa: 23,5 mm), e um homem de 66 anos (DC da panturrilha: 11 mm).

Quanto à PGP, todos os pacientes com LGC apresentaram valores inferiores a 23,2%, mas, dentre os adultos com LPF, cinco excederam este valor: uma mulher de 54 anos (33,4%); um homem de 68 anos (33,5%); um homem de 62 anos (31,9%); uma mulher de 60 anos (36,9%); e uma jovem de 24 anos (36,9%).

Figura 17 – Gráficos de dispersão das medidas de composição corporal de pacientes com lipodistrofia e dos grupos controles



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: a. gráfico de dispersão dos valores obtidos na aferição da dobra cutânea (DC) de panturrilha, linha tracejada representando ponto de corte de 8 mm, b. gráfico de dispersão dos valores obtidos na aferição da DC da coxa, linha tracejada representando ponto de corte de 15 mm, c. gráfico de dispersão dos valores obtidos na aferição da percentagem de gordura nas pernas (PGP) aferida através da DXA, linha tracejada representando ponto de corte de 23,2%. Círculo azul: pacientes portadores de lipodistrofia parcial familiar (LPF), quadrado azul: pacientes portadores de lipodistrofia generalizada congênita (LGC), círculo rosa: grupo controle LPF, quadrado rosa: grupo de controle LGC.

5.12.4 Análise de curva ROC para DC da panturrilha, de coxa e PGP em pacientes com LGC e LPF de acordo com gênero e subtipo

Posteriormente, para aprofundar a compreensão do impacto do gênero nos valores dos pontos de corte em regiões específicas, foram realizadas análises adicionais. Essa metodologia incluiu a criação de novas curvas ROC para cada gênero, permitindo uma análise

mais detalhada das variações. Os resultados dessas análises, incluindo os valores dos pontos de corte e seus respectivos dados de sensibilidade, especificidade e AUC, foram detalhados na Tabela 14.

Tabela 14 – Comparação entre os pontos de corte para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia genética de acordo com o gênero e grau de acometimento do tecido adiposo

	Ponto de corte para dobra cutânea de panturrilha (S, E, AUC)	Ponto de corte para dobra cutânea da coxa (S, E, AUC)	Ponto de corte para PGP (S, E, AUC)
LD ♀♂	< 8mm (93,4%, 89,5%, 94,7%)	< 15 mm (95,7%, 88,2%, 96,1%)	< 23,2% (86,2%, 87,7% e 92,8%)
LD ♂	< 5,5 mm (78,5%, 85,7% e 88%) <6 mm (85,7%, 78,5% e 88%)	< 8 mm (85,7%, 93,3% e 92%)	< 17,8% (80%, 100% e 87,7%)
LD ♀	< 8 mm (96,8%, 97% e 97,5%)	< 15 mm (96,9%, 97,2% e 98%)	< 23,2% (86,1%, 97,2% e 95,2%) <26,4% (91,6%, 91,6% e 95,2%)
LPF ♀♂	< 8 mm (89,2%, 85,7% e 92,7%) < 10 mm, (92,8%, 82,1% e 92,7%)	<15 mm (92,8%, 89,2% e 93,4%)	< 23,2% (75%, 89,2% e 87,4%)
LPF ♂	< 5,5 mm (66,6%, 83,3% e 76,4%) <4 mm (50%, 100% e 76,4%)	< 7,5 mm (66,6%, 100% e 77,8%) <11 mm (83,3e%, 66,7% e 77,8%)	< 19,2% (66%, 83% e 63,9%)
LPF ♀	< 8 mm (95,4%, 95,4% e 96,2%)	< 15 mm (95%, 95% e 96,4%)	< 26,4% (86,3%, 95,4% e 93,4%)
LGC ♀♂	< 6 mm (100%, 95% e 97,8%)	< 11 mm (100%, 95,6% e 99,3%)	< 17,8% (100%, 100% e 100%)
LGC ♂	< 6 mm (100%, 87,5% e 96,1%)	<8 mm (100%, 100% e 100%)	< 17,8% (100%, 100% e 100%)
LGC ♀	< 6 mm (100%, 100% e 100%)	< 11 mm (100%, 100% e 100%)	<16% (100% 100% e 100%)

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: LD: lipodistrofias genéticas, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, S: sensibilidade, E: especificidade, AUC: área sob a curva, PGP: porcentagem de gordura nas pernas, mm: milímetros, ♂: indivíduos do gênero masculino, ♀: indivíduos do gênero feminino.

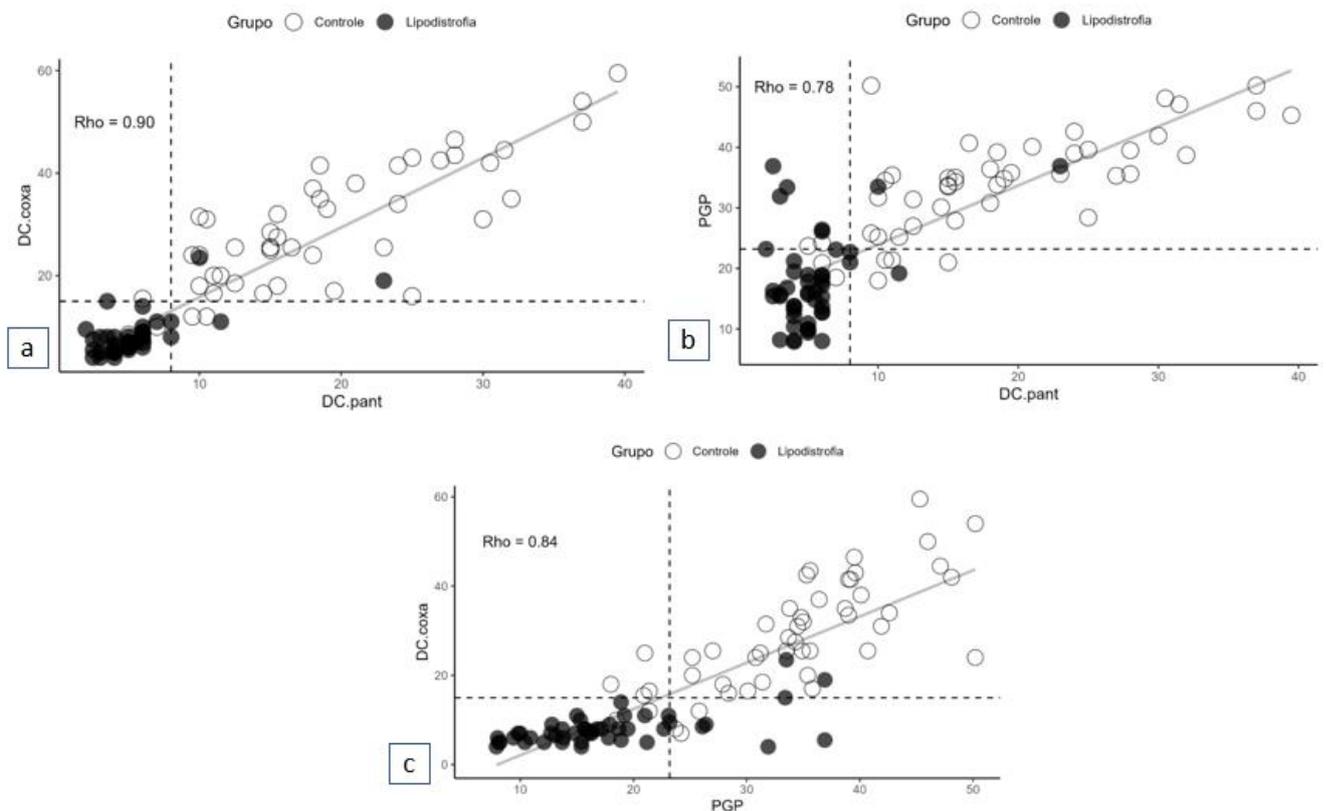
Da mesma forma, considerando as distintas fisiopatologias entre os diferentes subtipos de lipodistrofia genética, foram explorados os pontos de corte de acordo com o grau

de acometimento do tecido adiposo. Os resultados dessas análises também foram compilados e apresentados na Tabela 14.

5.12.5 Correlação entre parâmetros de composição corporal no rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia

A análise das associações entre os parâmetros de composição corporal obtidos (DC da coxa, da panturrilha e a PGP) foi realizada através da elaboração de três gráficos distintos, comparando dois a dois esses parâmetros. O coeficiente de correlação de Spearman (Rho) foi utilizado para determinar as associações entre eles. Os resultados foram apresentados de forma mais detalhada nos gráficos correspondentes, demonstrando a consistência e a intensidade das associações entre as DC da coxa, da panturrilha e a PGP (Figura 18).

Figura 18 – Correlação entre parâmetros que podem ser utilizados para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: a. correlação entre DC da coxa e DC da panturrilha, mostrando seus respectivos pontos de corte (8 e 15 mm) e coeficiente de associação (Rho) =0,90. b. correlação entre PGP e DC da panturrilha, mostrando seus respectivos pontos de corte (23,2% e 15 mm) e coeficiente de associação (Rho) =0,78. C. correlação entre DC da coxa e PGP, mostrando seus respectivos pontos de corte (8 mm e 23,2%) e coeficiente de associação (Rho) =0,84.

6 DISCUSSÃO

Este estudo descreveu e comparou a história natural das lipodistrofias geneticamente determinadas, incluindo uma grande casuística com 62 pacientes, dos quais 29 eram portadores de LGC e 33 de LPF de uma mesma região do país. Os pacientes com LGC apresentaram uma idade mais jovem na detecção de comorbidades como HiperTG, MASLD, cardiomiopatias, DM e suas complicações. A mortalidade pareceu ser mais precoce na LGC, especialmente em mulheres com o subtipo 2. Além disso, sugere-se três novos pontos de corte para o rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia: dois de natureza eminentemente clínica (DC da coxa e da panturrilha) e outro derivado da análise por DXA (PGP).

A prevalência da lipodistrofia genética encontrada neste estudo foi 6,3 casos/milhão de habitantes, considerando a população do Ceará, que é de 8,8 milhões de habitantes conforme o último censo do IBGE (2022). Foram excluídos desse cálculo uma paciente do Rio Grande do Norte e cinco pacientes que faleceram durante o seguimento no ambulatório. Um estudo sobre a prevalência de lipodistrofia, conduzido por Chiquette et al. (2017), analisou cinco bancos de dados de prontuários médicos eletrônicos e quatro pesquisas bibliográficas, e mostrou uma variação na prevalência entre 1,3 a 4,7 casos/milhão de habitantes (CHIQUETTE et al., 2017). Vale ressaltar que no atual estudo só foram incluídos pacientes com teste genético confirmatório estabelecido, enquanto Chiquette et al. (2017) incluiu pacientes portadores de LPF 1, LPA e LGA.

A LPF apresentou uma prevalência de 3,75 casos/ milhão, enquanto a prévia descrita era de 1,7 a 2,8 casos/milhão de habitantes (CHIQUETTE et al., 2017). A LGC foi estimada em 2,61 casos/milhão de habitantes, o que é superior à faixa de 0,2 a 1,0 casos relatadas na literatura (CHIQUETTE et al., 2017).

Uma possível explicação para a alta prevalência de casos de LGC no estado do Ceará pode ser atribuída a um fato comum na região: casamentos consanguíneos. Isso pode estar relacionado a um possível efeito fundador (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019). Devido à herança autossômica recessiva ser a responsável por essa síndrome, a frequência do gene mutado tende a ser mais elevada entre membros da mesma família. De fato, os dados desta pesquisa revelaram uma maior incidência de consanguinidade entre os pacientes com LGC. Uma descoberta intrigante durante esta pesquisa foi a identificação de um *cluster* na região do Cariri, indicando que os afetados pertenciam à mesma linhagem familiar, mesmo que desconhecessem o parentesco. Isso foi possível graças à identificação do códon mutado específico (c.366-588+534del, p.Gly106fs*188), exclusivo dessa família. Em outras famílias,

também foi observado a presença do mesmo códon alterado entre os membros afetados. No subtipo LPF, a consanguinidade não emergiu como um fator relevante, alinhando-se com o padrão de herança autossômico dominante descrito (GARG, 2015).

Os genes mais frequentemente afetados nesta casuística foram o *AGPAT2* (69% na LGC) e o *LMNA* (82% na LPF). O *AGPAT2* é composto por 6 éxons e é responsável pela LGC 1. Nesta pesquisa, foram observadas seis mutações distintas no *AGPAT2*, todas previamente relatadas na literatura (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019), incluindo uma que foi descrita pelo grupo BRAZLIPO (MONTENEGRO JUNIOR et al., 2020). Em quatro dessas mutações, ocorreu um *frameshift*, resultando na alteração de toda a sequência subsequente de aminoácidos. Essas mutações são graves e comprometem significativamente a função proteica.

No Ceará, observou-se que o subtipo LGC 1 foi a forma mais prevalente entre as generalizadas, de forma semelhante ao encontrado na Turquia (YILDIRIM SIMSIR et al., 2023). Curiosamente, no estado vizinho ao Ceará, Rio Grande do Norte, onde foi documentada uma extensa série de LGC, o subtipo LGC 2 foi o mais frequente (LIMA et al., 2016a), sugerindo um efeito fundador diferente nesses dois estados, possivelmente relacionado a distintos fluxos migratórios ao longo da história (MARTINS-HMARTINS; DE SOUZA MOREIRA-VINICIUS, [s.d.]).

Uma observação notável foi a identificação de um caso de tripla heterozigose, c.299G>A, p.Ser100Asn (Heterozigose), c.493-1G>C, p.Leu165_Gln196del (Heterozigose), e c.589-2A>G, p.Gln196fs*228 (Heterozigose), uma ocorrência que, até a recente revisão bibliográfica, ainda não havia sido documentada na literatura médica (CRAVEIRO SARMENTO et al., 2019).

Os achados genéticos na LPF foram consistentes com a literatura (CHIQUETTE et al., 2017), enfatizando a predominância da síndrome de Dunnigan (LPF 2), principalmente associada a mutações do tipo missense no gene *LMNA*. Essas mutações resultam na substituição de um aminoácido por outro na proteína codificada, devido a alterações específicas nas bases nitrogenadas do DNA, que impactam na estrutura da lâmina nuclear, ocasionando disfunções metabólicas e distrofias adiposas (FERNANDEZ-POMBO et al., 2023). Nesta pesquisa foram identificadas mutações específicas, como p.Arg582Cys e p.Arg482Trp, sendo a mais prevalente no éxon 11, códon 582, com a substituição de arginina por cisteína.

A maioria das variantes genéticas identificadas neste estudo já foram previamente relatadas na literatura, exceto pela variante c.562_564delAAG, p.Lys188del no gene *PPAR γ* . Esta última foi encontrada em um paciente desta pesquisa diagnosticado com LPF 3, que exibia características clínicas de lipodistrofia parcial. Contudo, essa mutação é inédita na literatura

médica e não foi detectada em aproximadamente 125 mil indivíduos de um banco de dados populacional, o que a classifica como uma variante de significado incerto (VUS) (HOUGE et al., 2022). Outro dado relevante nesta casuística foi a descrição de uma família na qual os indivíduos afetados apresentaram mutação em homozigose no gene LMNA, manifestando um fenótipo semelhante à forma generalizada (MONTENEGRO JR et al., 2018).

Considerando que a LPF é uma condição autossômica dominante e acredita-se que a prevalência seja mais elevada na população em geral, o rastreamento sistemático dos familiares de primeiro grau dos casos índices é uma prática rotineira no Protocolo BRAZLIPO. Essa abordagem possibilitou a identificação de vários pacientes com manifestações metabólicas e fenotípicas compatíveis com a LPF, muitos dos quais não haviam sido previamente diagnosticados pelos profissionais de saúde. Esse cenário destaca o subdiagnóstico associado a essa condição e ressalta a importância de estudos como o presente, visando ampliar a conscientização sobre essa enfermidade (DONADILLE et al., 2024; GONZAGA-JAUREGUI et al., 2020; PATNI; GARG, 2022). Dos pacientes com LPF, a maioria apresentou pelo menos um familiar afetado, confirmando uma forte agregação familiar. Apenas seis casos índices não apresentaram nenhum familiar afetado, o que pode ser atribuído a mutações *de novo* ou, eventualmente, a falhas no processo de rastreamento em cascata, incluindo situações como o falecimento de ascendentes, recusa à participação no estudo, ou adoção (ROBERTS et al., 2018).

Esta série apresentou uma predominância de mulheres, uma observação comum em diversas casuísticas previamente descritas (AKINCI et al., 2019; GARG, 2000; LOH et al., 2024; YILDIRIM SIMSIR et al., 2023). Uma explicação plausível para esse padrão pode ser associada às características fenotípicas da lipodistrofia, que podem motivar as mulheres a procurar mais frequentemente a assistência médica (DEMIR et al., 2024). As alterações na distribuição de gordura observadas em pacientes com LPF e o aumento da musculatura em pacientes com LGC podem desencadear impactos psicológicos, especialmente entre as mulheres, como já documentado em populações com lipodistrofia relacionada ao vírus da imunodeficiência humana (COLLINS; WAGNER; WALMSLEY, 2000).

A dificuldade em ganhar peso foi a manifestação inicial mais comum entre os pacientes com LGC, sendo observada desde a primeira infância, nos primeiros meses de vida. Contudo, é importante ressaltar que, na maioria dos casos, o peso estava dentro da normalidade para a idade, e essa queixa possivelmente seja devido à ausência do tecido adiposo subcutâneo identificada durante o exame físico desses pacientes.

Já no caso dos pacientes com LPF, a maioria relatou alterações na distribuição de gordura corporal como a primeira manifestação relacionada a lipodistrofia, frequentemente percebida entre a adolescência e o início da idade adulta, como previamente descrito em outros estudos (AKINCI et al., 2019; GARG, 2011; YILDIRIM SIMSIR et al., 2023). A fisiopatologia desse processo não é bem compreendida. Uma hipótese que pode justificar a detecção dessas anormalidades, nesse período de vida, é o possível acúmulo de gordura corporal, comum na adolescência (GILSANZ et al., 2012). Este processo pode viabilizar a percepção dessa alteração na distribuição do tecido adiposo por esses pacientes. Em outras palavras, enquanto adolescentes saudáveis passam por um acúmulo de gordura mais generalizado, nos adolescentes com LPF, essa acumulação pode ocorrer de maneira distinta, evidenciando notavelmente a ausência de gordura, especialmente nos MMII (KANBUR; DERMAN; KINIK, 2002).

Alguns achados físicos foram prevalentes nos dois subtipos analisados, como *acanthosis nigricans*, hipertrofia muscular e flebomegalia. No entanto, como era de se esperar, algumas características foram peculiares em cada subtipo, dada a diferença na fisiopatologia das duas condições. Os pacientes diagnosticados com LGC apresentaram, predominantemente, a ausência total ou quase total de tecido adiposo subcutâneo, acompanhada de *acanthosis nigricans*, prognatismo, protusão umbilical e hipertrofia muscular. Conforme descrito previamente, os pacientes com LGC 1 mantiveram o tecido adiposo mecânico nas mãos, pés e gordura de Bichat, ao contrário dos pacientes com LGC 2 (MISRA; GARG, 2003; MONTENEGRO et al., 2019). Por outro lado, os indivíduos com LPF frequentemente apresentaram um aumento do tecido adiposo na região central do corpo, sobretudo no abdômen, e lipoatrofia nos MMII, além de apresentarem características como giba e duplo queixo. Essas observações clínicas não apenas corroboram as distinções fenotípicas documentadas entre diferentes subtipos de lipodistrofias, mas também ressaltam a importância de um exame físico metuculoso.

A análise dos parâmetros de composição corporal obtidos por antropometria revelou diferenças entre os dois subtipos de lipodistrofia em todos os parâmetros avaliados, com exceção da DC da panturrilha, que não apresentou diferença. Diante desse achado, surgiu a hipótese de investigar se a DC da panturrilha poderia ser utilizada como um teste potencial para rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia. Embora estudos anteriores apontem a DC de coxa (COBAS et al., 2022; VERAS, 2023), o índice de Köb (GUILLÍN-AMARELLE et al., 2016), o FMR (VALERIO et al., 2012), a PGP (VASANDANI et al., 2020) e a razão entre MG pernas/MG total (MERAL et al., 2018) como indicadores úteis para o diagnóstico de

lipodistrofia, a DC da panturrilha ainda não foi descrita na literatura como um parâmetro diagnóstico relevante.

Ao analisar os parâmetros obtidos por DXA, verificou-se diferenças na distribuição e quantidade de gordura corporal entre os dois subtipos de lipodistrofia estudados. Houve uma discrepância considerável nos valores da PGC e do TAV, tanto em termos de massa (g) quanto em volume (cm³). Esses achados indicam um acúmulo de gordura nos pacientes com LPF em comparação com aqueles com LGC, destacando que a ausência de tecido adiposo na LGC não se limita à subcutâneo, mas também à visceral.

Como uma consequência da redução da PGC observada nesses pacientes, evidenciou-se uma elevada prevalência de HiperTG em toda a série. No entanto, a idade em que essa complicação foi diagnosticada mostrou-se menor entre os pacientes com LGC. Essa observação pode ser atribuída à ausência de reserva de energia desde o início da vida neste subtipo, o que resulta em um aumento precoce nos níveis de ácidos graxos livres e um aumento na secreção hepática de lipoproteínas do tipo VLDL, culminando em HiperTG em uma fase muito precoce da vida (MISRA; GARG, 2003).

Adicionalmente, observou-se que os pacientes com LGC apresentaram uma prevalência mais elevada de HiperTG severa (triglicerídeos > 500 mg/dL), embora essa diferença não tenha sido significativa estatisticamente. Essa maior frequência de HiperTG severa pode estar relacionada à redução mais acentuada da quantidade de tecido adiposo observada nos pacientes com LGC. No entanto, é importante ressaltar que os níveis máximos de triglicerídeos séricos foram comparáveis entre os dois subtipos, indicando que eventos extremos de HiperTG podem ocorrer em ambos os contextos.

Curiosamente, enquanto a HiperTG é prevalente em toda a população estudada, registros de episódios de pancreatite foram exclusivamente observados em pacientes com LGC. No entanto, é crucial considerar que estudos prévios, como o que foi conduzido por Akinci et al. (2019), documentaram uma prevalência maior de pancreatite em pacientes com LPF. Essa discrepância pode indicar uma subnotificação ou subdiagnóstico dessa complicação em pacientes com lipodistrofia, um fenômeno que já foi descrito em outras populações (DE RIJK et al., 2022). Isto ressalta a necessidade de uma vigilância clínica mais rigorosa para eventos pancreáticos adversos nessa população.

Além disso, os níveis de HDL-colesterol mostraram-se consistentemente baixos em todos os pacientes, sem diferenças entre os subtipos de lipodistrofia. A prevalência de LDL alto também foi similar, reforçando a ideia de que, apesar das diferenças fenotípicas, os indivíduos com lipodistrofia frequentemente compartilham um perfil lipídico aterogênico. Estudos

conduzidos por Brown et al. (2018) e Joseph et al. (2014) apontam para uma melhoria em diversos parâmetros metabólicos de pacientes tratados com metreleptina, incluindo a redução da resistência à insulina e da HiperTG. No entanto, é importante destacar que os resultados referentes aos níveis de HDL-colesterol mostraram-se menos expressivos, sugerindo a existência de outros mecanismos fisiopatológicos associados a dislipidemia nestes pacientes (BROWN et al., 2018; JOSEPH et al., 2014).

No que diz respeito ao diagnóstico de DM, a prevalência não apresentou diferenças entre os dois subtipos de lipodistrofia. A alta taxa de DM observada neste estudo (70%) contrasta com a taxa estimada para a população geral brasileira, que é de aproximadamente 15% (MORAES et al., 2010). No entanto, ao analisar outras casuísticas de lipodistrofia, é possível notar uma semelhança na prevalência (AKINCI et al., 2019; FERNÁNDEZ-POMBO et al., 2021).

É fundamental destacar que os pacientes com o subtipo LGC foram diagnosticados com DM em idades mais precoces. Notavelmente, foram registrados casos de DM já no primeiro ano de vida neste subtipo, um achado atípico na literatura (LIMA et al., 2016b; PATNI; GARG, 2022). O desenvolvimento precoce de DM está fortemente associado ao acúmulo de gordura ectópica desde o início da vida. Adicionalmente, a deficiência de leptina pode ter um papel crucial no surgimento antecipado de DM. A eficácia do tratamento com reposição de leptina na melhoria dos parâmetros glicêmicos apoia a teoria de que a insuficiência de leptina seja um fator determinante no desenvolvimento precoce de DM neste subtipo (BROWN et al., 2018). No entanto, é imperativo destacar a possível influência de um fator dietético específico da população brasileira: o impacto de uma dieta rica em carboidratos, que pode acelerar e precipitar o desenvolvimento de DM em pacientes com LGC (FOSS-FREITAS et al., 2023; SARTORELLI; CARDOSO, 2006). Esses dados sublinham a complexidade dos mecanismos envolvidos no surgimento e progressão do DM nessas condições genéticas específicas.

Nesta casuística, houve casos nos quais a detecção do DM antecedeu a percepção do paciente quanto à alteração no tecido adiposo, especialmente em pacientes com LPF e em homens com LGC. Essa observação também foi constatada em um estudo multinacional retrospectivo, no qual a maioria dos pacientes percebeu a alteração na distribuição de gordura após o desenvolvimento do DM (AKINCI et al., 2019). Esse achado pode ser decorrente da análise retrospectiva de informações, que pode ocasionar um viés de esquecimento. É importante ressaltar que, nos homens, o fenótipo pode passar despercebido pelos próprios

pacientes e, inclusive, por diversos profissionais de saúde, o que pode contribuir para a falta de percepção dessa alteração.

Considerando os dados da última consulta, verificou-se que o controle glicêmico dos pacientes com DM estava adequado ($HbA1c < 7\%$) na minoria dos pacientes. Entretanto, em uma parte considerável da amostra, a $HbA1c$ estava acima de 8,5%, apesar do tratamento multidisciplinar e do uso de elevadas doses de insulina. Esses dados assemelham-se a outros estudos que também identificaram desafios no controle glicêmico nessa população (AKINCI et al., 2019). Nesse contexto, é relevante destacar que a metreleptina, uma medicação específica para o tratamento da lipodistrofia, tem demonstrado melhorias no controle glicêmico em centros que disponibilizaram essa terapia (BROWN et al., 2018; VATIER et al., 2016), mas que não foi disponível para nenhum dos pacientes avaliados nesta casuística.

A análise das lesões microvasculares identificou que o sistema nervoso periférico se destacou como um dos órgãos mais frequentemente acometidos, sem diferença entre os subtipos. A idade de início das queixas foi menor entre os pacientes com LGC. A NA, entretanto, foi observada em poucos pacientes, a maioria deles com LGC, embora nem todos tenham sido submetidos a todos os testes apropriados. Acredita-se que a resistência à insulina, HiperTG e hipoleptinemia possam estar envolvidas no desenvolvimento precoce de NA (PONTE et al., 2018).

Em termos de alterações renais, a prevalência de nefropatia mostrou-se semelhante entre os dois subtipos. No entanto, destacou-se que apenas uma paciente com LGC estava submetida a terapia substitutiva renal. Um achado exclusivo no subtipo LGC foi a nefromegalia, sugerindo uma relação direta com os níveis elevados de insulina, secundários à resistência à insulina, desde uma idade precoce da vida. Acredita-se que os altos níveis desse hormônio interajam com os receptores do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), promovendo um aumento no tamanho dos órgãos. Este mecanismo é semelhante ao observado em outras condições associadas a altos níveis de insulina, como na acromegalia (AURIEMMA et al., 2010; COLAO et al., 2022). A interação entre insulina e os receptores de IGF-1 é fundamental para o crescimento e desenvolvimento de tecidos e órgãos (HAKUNO; TAKAHASHI, 2018). Assim, a exposição contínua a níveis elevados de insulina desde a infância pode resultar em alterações morfológicas significativas, incluindo a nefromegalia e esplenomegalia, ambas identificadas em pacientes com LGC.

A retinopatia estava presente em um número expressivo de pacientes com DM, sendo que a prevalência foi maior entre os pacientes com LGC. Além disso, a idade de início do acometimento foi menor nesse subtipo. Existem poucas descrições sobre alterações na retina

e lipodistrofia, que se resumem à descrição de relatos de casos e séries (AKINCI et al., 2016). Uma hipótese plausível é que os elevados níveis de insulina possam agravar os casos de retinopatia proliferativa.

Foi detectada uma alta prevalência de alterações hepáticas em pacientes com lipodistrofia, sendo mais pronunciada na LPF. Contudo, notou-se uma tendência de casos mais graves, como a insuficiência hepática crônica/cirrose, serem mais frequentes na LGC, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. A avaliação combinada das transaminases (TGO e TGP) revelou uma proporção semelhante de alterações entre os subtipos com lipodistrofia. No entanto, ao examinar os níveis de TGP, que são mais específicos para lesão hepática (SATTAR et al., 2007), observou-se uma diferença entre os subtipos de lipodistrofia, sugerindo níveis mais elevados de TGP na LGC. Esses achados destacam a complexidade das manifestações hepáticas nas lipodistrofias genéticas e a necessidade de uma abordagem diferenciada para cada subtipo (MINATO-INOKAWA et al., 2024). A alta prevalência de MASLD na LPF e a ocorrência de cirrose em pacientes com LGC ressaltam a gravidade dessas complicações no contexto dessa condição genética específica. É importante notar que a prevalência de alterações hepáticas nesta casuística foi superior à relatada em outras populações afetadas por lipodistrofias genéticas (AKINCI et al., 2016, 2019).

A prevalência de HAS também foi mais elevada entre os pacientes com LPF. Nesse contexto, é importante destacar a diferença de idade entre os dois subtipos, que pode introduzir um viés de seleção nessa comparação. A taxa de HAS entre os pacientes com LPF foi consideravelmente superior à da população geral brasileira (aproximadamente 33%), conforme evidenciado por um estudo transversal baseado na Pesquisa Nacional de Saúde (MALTA et al., 2018). Em uma revisão sobre as alterações cardiovasculares em pacientes com lipodistrofia familiar, a HAS foi apontada como prevalente (ROMANO et al., 2020). Ao analisar a prevalência de HAS em cada subtipo, observou-se que ela foi maior na LPF 3, em consonância com as descrições anteriores (AHMADIAN et al., 2013; AUCLAIR et al., 2013; CAPEAU, 2010). Na LPF 2, a taxa se aproximou da população brasileira em geral, enquanto nos dois subtipos de LGC foi menor, possivelmente devido a menor idade observada neste último grupo. A insulina desempenha um papel fundamental na retenção de sódio e na atividade simpática, o que pode levar à HAS (GARCÍA CASILIMAS et al., 2017). Isso poderia explicar a alta prevalência de HAS, embora não justifique a diferença encontrada entre os subtipos. Portanto, acredita-se que haja uma associação mais complexa entre HAS e os diferentes subtipos de lipodistrofia.

Na avaliação do último ecocardiograma bidimensional, não foram observadas diferenças entre os subtipos de lipodistrofia em nenhum dos parâmetros avaliados. Entretanto, destaca-se um achado notável no SGL, revelando alterações em grande parte dos pacientes com LGC, que não foram observadas no ecocardiograma bidimensional. Esse resultado sugere uma alteração na contratilidade miocárdica em indivíduos com LGC que pode ser observada de maneira mais precoce através do método 2D-STE. A fisiopatologia desse comprometimento não é totalmente compreendida, mas acredita-se que a exposição a um ambiente adverso, com elevados níveis de insulina, glicose e triglicerídeos, possa desencadear danos precoces nos miócitos cardíacos (HUSSAIN; PATNI; GARG, 2018; LIBERATO et al., 2010).

A prevalência de complicações ateroscleróticas foi baixa, apesar das alterações metabólicas associadas às lipodistrofias sugerirem um alto risco de DCV (HUSSAIN; PATNI; GARG, 2018). Tal observação pode ser atribuída à idade jovem da população estudada. Adicionalmente, a raridade dessas condições genéticas pode ter sido um fator limitante, uma vez que limita o número de indivíduos observados. De acordo com um estudo multicêntrico retrospectivo, 33% das mortes relacionadas à lipodistrofia foram atribuídas a eventos cardiovasculares (AKINCI et al., 2019). Nesta atual casuística, nenhum paciente apresentou evento fulminante. No entanto, é relevante mencionar que alguns parentes de pacientes com LPF e fenótipo sugestivo de lipodistrofia faleceram antes de serem avaliados no serviço, sugerindo a possibilidade de viés nesta amostra.

Quanto à mortalidade, cinco pacientes faleceram durante o seguimento no serviço, todos com LGC. Três desses óbitos foram consequência de insuficiência hepática crônica/cirrose, sendo um deles associado a hemorragia digestiva alta e dois a sepse. Os outros dois casos, não relacionados à cirrose, foram também decorrentes de sepse. O acompanhamento dos pacientes com LPF no serviço iniciou recentemente, o que pode ter contribuído para a ausência de relatos de eventos fatais nesse subtipo.

A elevada frequência de desfechos desfavoráveis durante infecções foi notada nos pacientes com LGC, sendo citada como causa de morte em quatro dos cinco pacientes que evoluíram para o óbito. Dois fatores parecem estar associados a esses desfechos adversos: baixos níveis de HDL-colesterol (MADSEN et al., 2018) e hipoleptinemia (DAYAKAR et al., 2016; MAURYA et al., 2018).

O HDL-colesterol modula a produção de células imunológicas na medula óssea, prevenindo leucopoiese inadequada (MASANA et al., 2021; YVAN-CHARVET et al., 2010). Adicionalmente, o HDL-colesterol transporta a proteína de ligação a lipopolissacarídeos, facilitando a neutralização e eliminação de endotoxinas (ENDO; FUJITA; IKEWAKI, 2023).

Portanto, níveis baixos de HDL-colesterol interferem negativamente na resposta do organismo às infecções.

Além disso, a leptina desempenha um papel crucial na imunidade inata, estimulando a quimiotaxia dos neutrófilos, promovendo a fagocitose dos macrófagos (NOGUEIRA et al., 2024) e induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (DAYAKAR et al., 2016; ŹELECHOWSKA et al., 2019). Adicionalmente, a leptina estimula a função dos linfócitos Th1 (PÉREZ-PÉREZ et al., 2020). Assim, é plausível que os pacientes com LGC, que apresentam níveis muito baixos de leptina, tenham uma evolução mais grave durante infecções, sugerindo a necessidade de um acompanhamento mais próximo e minucioso desses pacientes durante infecções.

Com relação à comparação da composição corporal por DXA com o grupo controle, houve uma diferença esperada na PGC entre pacientes com LGC e o grupo controle. Essa diferença também foi evidente entre os pacientes com LPF e seu grupo controle, com valores mais elevados neste último. Esses dados sugerem que, na LPF, a redução do tecido adiposo em MMII não é compensada com acúmulo significativo em outros segmentos corporais (ROCHFORD, 2022). Essa constatação pode ser reforçada pela semelhança na PGT entre esses dois grupos, sugerindo que o tecido adiposo tem um limite máximo para o armazenamento de energia.

O TAV mostrou-se semelhante entre os pacientes com LPF e seu respectivo grupo controle, apesar de uma tendência a um aumento no subtipo LPF. Esta tendência pode ser explicada pela menor presença de tecido adiposo subcutâneo observada nos pacientes com LPF, que tenta ser compensada por um incremento nos depósitos de gordura intra-abdominais, contribuindo, assim, para um possível aumento no TAV nessa população. No entanto, a manutenção nos valores de TAV pode ser atribuída ao criterioso pareamento dos indivíduos com base no IMC e ao possível limite superior do estoque de energia no tecido adiposo, como previamente citado; ressaltando a complexidade das adaptações corporais frente a distúrbios no armazenamento de gordura.

Além disso, destacou-se que a relação entre a MG no tronco e a MG total foi maior entre os pacientes com LPF, enquanto a relação entre a MG nas pernas e a MG total foi mais elevada entre os indivíduos com LGC. As diferenças surgem devido às variações no comprometimento do tecido adiposo entre os subtipos, onde na LGC ocorre uma perda uniforme do tecido adiposo em todo o corpo, ao passo que na LPF a redução é mais acentuada

em MMII (HANDELSMAN et al., 2013), o que modifica as relações mencionadas anteriormente.

A análise da literatura e os resultados encontrados mostraram que a avaliação da composição corporal tem um grande potencial para a identificação de indivíduos com lipodistrofia (HANDELSMAN et al., 2013; MERAL et al., 2018). Ela utiliza métodos rápidos, práticos e economicamente mais acessíveis em comparação com testes considerados padrão-ouro, como os testes genéticos e a RNM (AGARWAL; GARG, 2006; PATNI; GARG, 2015). No entanto, é importante ressaltar que ainda não existe uma metodologia completamente definida para essa avaliação, especialmente no contexto das lipodistrofias parciais e que a mensuração da espessura das DC deve ser realizada por profissionais capacitados, empregando equipamentos apropriados. Este estudo visou não apenas identificar, mas também avaliar minuciosamente métodos eficazes para o rastreamento e diagnóstico da lipodistrofia. Para assegurar a confiabilidade desses métodos, a eficácia dos testes foi avaliada através da AUC na análise da curva ROC, sendo considerado um teste satisfatório quando a AUC e a sensibilidade ultrapassaram o limite de 80% e 75%, respectivamente.

Partindo da observação clínica da lipoatrofia de MMII em pacientes com lipodistrofia genética e considerando os achados sobre a composição corporal destes e de seus grupos controle, a DC da panturrilha foi avaliada neste estudo como método para o rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia. A eficácia deste parâmetro foi comparada com a do teste genético, reconhecido como o padrão ouro para este diagnóstico. A análise da curva ROC permitiu definir um ponto de corte para a DC da panturrilha menor que 8 mm, alcançando uma sensibilidade de 93,4%, especificidade de 89,5% e uma AUC 94,7%. Esses resultados demonstraram a eficácia do método, demonstrando sua eficiência no diagnóstico de lipodistrofia em pacientes de ambos os gêneros. Este estudo introduz, de maneira pioneira, a DC da panturrilha como uma ferramenta diagnóstica confiável e acessível.

Atualmente, os critérios sugeridos para a identificação de lipodistrofia incluem a DC da coxa menor que 22 mm em mulheres e menor que 10 mm em homens, fundamentados na observação de que mais de 90% das pessoas sem lipodistrofia apresentam medidas acima desses valores (COBAS et al., 2022; HANDELSMAN et al., 2013). No entanto, uma revisão cuidadosa das referências citadas nestas recomendações (JACKSON; POLLOCK; WARD, 1980; MISRA; PEETHAMBARAM; GARG, 2004) revelou que nenhuma delas efetivamente menciona esses valores específicos, indicando uma possível lacuna na literatura científica ou uma interpretação extrapolada dos dados existentes.

Recentemente, um estudo realizado com mulheres brasileiras portadoras de LPF propôs um ponto de corte de 20 mm para a DC de coxa (VERAS, 2023). No entanto, a pesquisa de Veras et al. (2023) incluiu uma diversidade de subtipos de LPF, como o LPF 1, que carece de um exame confirmatório específico, o que pode ter influenciado os resultados devido aos desafios diagnósticos da LPF. Em contrapartida, o presente estudo concentrou-se exclusivamente em pacientes com diagnóstico confirmado por teste genético, revelando, através da análise da curva ROC, um novo ponto de corte para a DC da coxa, agora ajustado para 15 mm, aplicável independentemente do gênero e do grau de acometimento do tecido adiposo. Este limiar demonstrou uma sensibilidade de 95,7%, especificidade de 88,2%, e uma AUC de 96,1%, estabelecendo-se como um preditor robusto para o diagnóstico de lipodistrofia.

Em 2020, Vasandani e colaboradores apontaram que um valor da PGP abaixo do percentil 1, conforme as curvas do NHANES, poderia diagnosticar lipodistrofia parcial (VASANDANI et al., 2020). A aplicação prática deste critério, contudo, enfrenta obstáculos, especialmente devido à variação dos valores da PGP entre diferentes faixas etárias. No contexto do atual estudo, a PGP emergiu como um instrumento promissor para o rastreio e diagnóstico clínico da lipodistrofia. A adoção de um limiar inferior a 23,2% propiciou uma sensibilidade de 86,2%, uma especificidade de 87,7%, e uma AUC de 92,8% para o diagnóstico da lipodistrofia, independentemente do gênero e do grau de acometimento do tecido adiposo.

Ao examinar a distribuição dos pacientes com lipodistrofia e do grupo controle no gráfico de dispersão com os limiares supramencionados, observou-se que o limiar da DC da coxa estava presente em todos os pacientes com LGC, sendo ausente apenas em uma mulher e um homem do subtipo LPF. A ausência desse critério na mulher, de 24 anos, pode ser explicada pela ocorrência tardia da alteração no tecido adiposo, comumente observada durante a fase da adolescência/adulto jovem (AGARWAL; GARG, 2006; PATNI; GARG, 2022).

No caso do paciente do sexo masculino, que foi diagnosticado através do rastreamento em cascata dos casos índices com LPF, notou-se um fenótipo metabólico mais brando em comparação aos demais pacientes com lipodistrofia, evidenciado pelo desenvolvimento de DM apenas aos 65 anos de idade. Essa diferenciação pode estar associada à natureza da mutação (missense), que pode resultar em uma modificação menos drástica na proteína. Outra possibilidade para explicar essas observações seria a penetrância do gene, que pode se manifestar de maneira mais suave em determinados casos (WRIGHT et al., 2019).

No gráfico de dispersão da DC da panturrilha, os mesmos pacientes mencionados acima também excederam o limiar proposto. Além deles, um homem de 65 anos também foi um caso de falso negativo neste parâmetro, identificado também pela cascata de rastreamento.

No entanto, ao contrário do outro paciente falso negativo descrito anteriormente, este paciente apresentava um quadro clínico desfavorável, caracterizado por diversas complicações micro e macrovasculares.

A observação de que todos os pacientes com LGC estavam abaixo do limiar proposto para a PGP no gráfico de dispersão é consistente com as características clínicas deste subtipo. Entretanto, foi notável que, no subtipo LPF, o número de pacientes com a PGP acima do limiar superou o número de falsos negativos na distribuição das DC da coxa e da panturrilha. Essa discrepância pode ser explicada pelo acúmulo de gordura mecânica na região pubiana, conforme observado em estudos anteriores (MERAL et al., 2018), o que pode resultar em um aumento na PGP nesses pacientes com LPF. Essa observação ressalta a complexidade inerente à avaliação da distribuição de gordura corporal na lipodistrofia, demonstrando a necessidade de considerar fatores específicos da condição ao interpretar os resultados.

A variação fisiológica na distribuição de tecido adiposo entre homens e mulheres, evidenciada na literatura, sugere diferentes pontos de corte para o diagnóstico de lipodistrofia com base no gênero (COBAS et al., 2022; HANDELSMAN et al., 2013). Dessa forma, os pacientes com lipodistrofia foram divididos em grupos masculino e feminino a fim de comparar os seus achados de composição corporal. Após uma análise refinada, verificou-se que as medidas das DC da panturrilha, da coxa e a PGP dos pacientes com lipodistrofias genéticas não apresentaram diferenças entre os gêneros. Apesar desse resultado sugerir que, ao aplicar esses parâmetros de avaliação da composição corporal para a detecção da lipodistrofia, a distinção entre homens e mulheres não seja necessária, essa análise detalhada foi realizada.

Ao analisar os pontos de corte para as DC da panturrilha, da coxa e a PGP por gênero, constatou-se que os valores foram menores para homens em comparação com mulheres. Da mesma forma, quando os parâmetros foram analisados de acordo com o grau de acometimento do tecido adiposo, os pontos de corte foram menores no subtipo LGC em comparação ao subtipo LPF. Curiosamente, apenas na LGC, observou-se um valor de corte inferior para a PGP em mulheres em relação aos homens, sugerindo uma possível influência da fisiopatologia da LGC, independentemente dos hormônios sexuais.

Com base na análise minuciosa da sensibilidade e especificidade em diferentes pontos de corte na curva ROC, optou-se por uniformizar o ponto de corte para cada parâmetro avaliado em ambos os gêneros e subtipos, conforme indicado na tabela do Apêndice D (8 mm, 15 mm e 23,2% para as DC da panturrilha, da coxa e a PGP, respectivamente). Ao calcular a sensibilidade, especificidade e o índice de Youden para cada ponto de corte, observou-se um aumento na sensibilidade, com uma leve diminuição na especificidade nos valores obtidos no

grupo masculino quando comparados ao feminino. Essa constatação respaldou a decisão de estabelecer um valor único para ambos os gêneros, conforme demonstrado pelos resultados da curva ROC em diversas medidas e subgrupos, visto que o estabelecimento de critérios padronizados otimiza a aplicabilidade dos testes por profissionais da saúde, ampliando seu acesso desses para o rastreamento e diagnóstico clínico de lipodistrofia, sem comprometer significativamente a acurácia dos testes (HENNES et al., 2008; LU et al., 2011).

Os ajustes nos pontos de corte foram validados ($AUC > 80\%$) em todas as análises, com exceção da avaliação da PGP em homens com LPF, onde o número reduzido de participantes pode ter impactado os resultados. É importante salientar a relevância desses novos limiares como métodos eficazes para o diagnóstico de lipodistrofia. Assim, os resultados obtidos destacam a utilidade dessas três medidas no rastreamento e identificação eficaz de indivíduos com lipodistrofia, em comparação com a população em geral. Todas essas medidas são aplicáveis para uso clínico, uma vez que a análise de correlação entre elas revelou excelente concordância.

No entanto, ao analisar detalhadamente os três testes, observou-se que a DC da coxa se destaca como a mais precisa em todos os grupos e subgrupos avaliados, evidenciada pela maior AUC em todas as curvas (Tabela 14). Esse achado está alinhado com recomendações atuais (COBAS et al., 2022; HANDELSMAN et al., 2013), que sugerem a DC da coxa como o parâmetro preferido para o rastreamento de lipodistrofia. O ponto de corte foi menor porque se baseou na população efetivamente acometida com lipodistrofia, uma vez que todos os pacientes tiveram documentação do acometimento genético. Em contrapartida, as referências anteriores utilizam dados da população geral. Já a DC da panturrilha se destaca pela simplicidade na aferição, devido à menor concentração de tecido adiposo nessa área, além de oferecer maior conforto ao paciente, exigindo menor exposição física e preservando sua privacidade durante a consulta.

A objetividade e a independência do avaliador, juntamente com a simplicidade da medida da PGP em comparação às razões tradicionalmente descritas na literatura, como a razão entre a MG total e a MG das pernas, e o FMR conforme proposto por Valério et al. (2012), conferem à PGP uma vantagem considerável. Esta técnica apresenta baixo custo e rapidez de execução, oferecendo ainda a vantagem de uma menor exposição à radiação em comparação à TC (MAEDA et al., 2022). Tal parâmetro mostra-se particularmente valioso em contextos em que há falta de experiência com avaliações cutâneas detalhadas e em regiões onde o acesso a testes genéticos é limitado ou inexistente.

É imperativo ressaltar que a lipodistrofia pode manifestar-se em contextos distintos, incluindo situações como hipercortisolismo, lipodistrofia associada à menopausa e o uso de determinados medicamentos (HANDELSMAN et al., 2013; VALI et al., 2024). Nesse sentido, é crucial reconhecer que essas medidas não são exclusivas para doenças de origem genética e jamais devem substituir uma anamnese minuciosa. A identificação de outros familiares com fenótipo semelhante e a investigação sobre consanguinidade na família, sobretudo nos casos suspeitos de LPF e LGC, respectivamente, desempenham um papel fundamental (MANN; SAVAGE, 2019; PATNI; GARG, 2022). No contexto de suspeita de LGC, é essencial realizar um diagnóstico diferencial com pacientes que apresentam atrofia do tecido adiposo por outras causas, como atletas e indivíduos emagrecidos, uma vez que esses indivíduos naturalmente possuem baixa PGC e a dosagem dos níveis das adipocitocinas pode ser útil (CECCARINI et al., 2024). Nesse sentido, a presença de outros sinais de resistência à insulina torna-se imprescindível para o diagnóstico preciso de lipodistrofia.

Este estudo buscou traçar a história natural das lipodistrofias de origem genética, embora apresente algumas limitações devido ao desenho transversal com revisão de prontuários. Essa abordagem pode influenciar na obtenção de dados específicos. No entanto, vale ressaltar que a unidade BRAZLIPO-CE adota um protocolo de acompanhamento estabelecido desde 2014, com uma equipe multidisciplinar capacitada, garantindo a aquisição e a segurança dos dados. Outra limitação decorreu da raridade das lipodistrofias genéticas (AKINCI et al., 2019; DE AZEVEDO MEDEIROS et al., 2017). Essa situação se tornou evidente ao subdividir o grupo com base na extensão do acometimento e no gênero simultaneamente, especialmente na análise de curva ROC dos homens com LPF. O tamanho reduzido do grupo masculino nessa análise afetou a acurácia da análise de um ponto de corte para a PGP em homens com LPF.

7 CONCLUSÃO

Este estudo pioneiro no cenário nacional abrangeu uma ampla casuística de lipodistrofias genéticas, investigando suas características clínicas, composição corporal e história natural, comparando os subtipos LGC e LPF. Os resultados revelaram uma alta prevalência de comorbidades cardiometabólicas, manifestando-se de forma mais precoce e severa na LGC. A evolução desfavorável das infecções e a cirrose resultaram em mortalidade precoce, especialmente na LGC.

Além disso, este é o primeiro estudo brasileiro a propor novos pontos de corte para a DC da coxa (< 15 mm) e a PGP ($< 23,2\%$), demonstrando alta acurácia no rastreamento e diagnóstico clínico das lipodistrofias genéticas. De forma inovadora, sugeriu-se também um ponto de corte para a DC da panturrilha (< 8 mm), contribuindo para a avaliação clínica dessas condições.

Uma contribuição relevante deste estudo é a proposição de pontos de corte independentes do gênero, aumentando a aplicabilidade dessas ferramentas valiosas para o rastreamento e diagnóstico das lipodistrofias genéticas. Esses achados destacam a importância clínica dessas condições raras, fornecendo *insights* cruciais para o manejo no contexto brasileiro.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. K.; GARG, A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. **Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.**, v. 7, p. 175–199, 2006.
- AHMADIAN, M. et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. **Nature medicine**, v. 19, n. 5, p. 557–566, 2013.
- AKINCI, B. et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 7, p. 2759–2767, 2016.
- AKINCI, B. et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 11, p. 5120–5135, 2019.
- AKINCI, G. et al. Metabolic and other morbid complications in congenital generalized lipodystrophy type 4. **American Journal of Medical Genetics Part A**, 2024.
- ARAÚJO-VILAR, D.; SANTINI, F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. **Journal of endocrinological investigation**, v. 42, p. 61–73, 2019.
- ASSOCIATION, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 37, n. Supplement 1, p. S81–S90, 2014.
- AUCLAIR, M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mutations responsible for lipodystrophy with severe hypertension activate the cellular renin–angiotensin system. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 33, n. 4, p. 829–838, 2013.
- AURIEMMA, R. S. et al. The kidney in acromegaly: renal structure and function in patients with acromegaly during active disease and 1 year after disease remission. **European journal of endocrinology**, v. 162, n. 6, p. 1035–1042, 2010.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516–658, 2021.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 14, n. 2, p. 193–204, 1954.
- 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. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 8, n. 3, p. 287–292, 2005.
- BOURGEOIS, C. et al. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 2019.
- BRIAND, N. et al. Caveolin-1 expression and cavin stability regulate caveolae dynamics in adipocyte lipid store fluctuation. **Diabetes**, v. 63, n. 12, p. 4032–4044, 2014.
- BROWN, R. J. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101,

n. 12, p. 4500–4511, 2016.

BROWN, R. J. et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 479–489, 2018.

CAPEAU, J. et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. In: **Adipose Tissue Development**. [s.l.] Karger Publishers, 2010. v. 19p. 1–20.

CAPEAU, J. Human Lipodystrophies : Genetic and. v. 19, p. 1–20, 2010.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 419–425, 2002.

CARVALHO, M. H. C. DE; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

CECCARINI, G. et al. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. **La Presse Médicale**, v. 50, n. 3, p. 104073, 2021.

CECCARINI, G. et al. Serum levels of adiponectin differentiate generalized lipodystrophies from anorexia nervosa. **Journal of Endocrinological Investigation**, p. 1–6, 2024.

CHIQUETTE, E. et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. **ncbi.nlm.nih.gov**, 2017.

CIARAMBINO, T. et al. Cardiomyopathies: an overview. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 14, p. 7722, 2021.

COBAS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, p. 552022–557753, 2022.

COLAO, A. et al. Acromegaly. **Endocrine Pathology**, p. 9–11, 2022.

COLLINS, E.; WAGNER, C.; WALMSLEY, S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. **AIDS READER-NEW YORK-**, v. 10, n. 9, p. 546–551, 2000.

CORVILLO, F. et al. Immunological features of patients affected by Barraquer-Simons syndrome. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 15, p. 1–11, 2020.

CRAVEIRO SARMENTO, A. S. et al. The worldwide mutational landscape of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, v. 781, n. January, p. 30–52, 2019.

CRAVEIRO SARMENTO, A. S. et al. Changes in redox and endoplasmic reticulum homeostasis are related to congenital generalized lipodystrophy type 2. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1865, n. 4, p. 158610, abr. 2020.

DAYAKAR, A. et al. Leptin induces the phagocytosis and protective immune response in *Leishmania donovani* infected THP-1 cell line and human PBMCs. **Experimental parasitology**, v. 160, p. 54–59, 2016.

DE AZEVEDO MEDEIROS, L. B. et al. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, p. 1–18, 2017.

DE RIJK, F. E. M. et al. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. **Pancreatology**, v. 22, n. 4, p. 457–465, 2022.

DEMIR, T. et al. Impact of lipodystrophy on health-related quality of life: the QuaLip study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, n. 1, p. 10, 2024.

DONADILLE, B. et al. Diagnostic and referral pathways in patients with rare lipodystrophy and insulin-resistance syndromes: key milestones assessed from a national reference center. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 19, n. 1, p. 177, 2024.

DOS SANTOS, A. P. et al. Lipodystrophy diagnosis in people living with HIV/AIDS: prediction and validation of sex-specific anthropometric models. **BMC public health**, v. 18, p. 1–14, 2018.

DUNNIGAN, M. G. et al. Familial lipoatrophic diabetes with dominant transmission: a new syndrome. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 43, n. 1, p. 33–48, 1974.

ENDO, Y.; FUJITA, M.; IKEWAKI, K. HDL Functions—Current Status and Future Perspectives. **Biomolecules**, v. 13, n. 1, p. 105, 2023.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **Jama**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001.

FERNANDEZ-POMBO, A. et al. Clinical spectrum of LMNA-associated type 2 familial partial lipodystrophy: a systematic review. **Cells**, v. 12, n. 5, p. 725, 2023.

FERNÁNDEZ-POMBO, A. et al. Familial partial lipodystrophy syndromes. **La Presse Médicale**, v. 50, n. 3, p. 104071, 2021.

FOSS-FREITAS, M. C. et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 2, p. 95–114, 2020.

FOSS-FREITAS, M. C. et al. A Very-Low-Calorie Diet Can Cause Remission of Diabetes Mellitus and Hypertriglyceridemia in Familial Partial Lipodystrophy. **Obesity Facts**, v. 17, n. 1, p. 103–108, 2023.

FREIRE, E. B. L. et al. Misdiagnosis of Paget’s Disease of Bone in a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient: Case Report. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 683697, 2021.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative

ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

GARCÍA CASILIMAS, G. A. et al. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. **Archivos de cardiología de México**, v. 87, n. 4, p. 336–344, 2017.

GARG, A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 5, p. 1776–1782, 2000.

GARG, A. Acquired and Inherited Lipodystrophies. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 12, p. 1220–1234, 2004.

GARG, A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 11, p. 3313–3325, 2011.

GARG, A. Lipodystrophies : Genetic and Acquired Body Fat. v. 96, n. November 2011, p. 3313–3325, 2015.

GARG, A.; AGARWAL, A. K. **Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy** **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** Oxford University Press, , 2008.

GARG, A.; CHANDALIA, M.; VUITCH, F. Severe islet amyloidosis in congenital generalized lipodystrophy. **Diabetes Care**, v. 19, n. 1, p. 28–31, 1996.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. **Diabetes research and clinical practice**, v. 2, n. 72, p. 219–220, 2006.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281–287, 2009.

GILSANZ, V. et al. Changes in brown adipose tissue in boys and girls during childhood and puberty. **The Journal of pediatrics**, v. 160, n. 4, p. 604–609, 2012.

GONZAGA-JAUREGUI, C. et al. Clinical and molecular prevalence of lipodystrophy in an unascertained large clinical care cohort. **Diabetes**, v. 69, n. 2, p. 249–258, 2020.

GUEDES, D. P. Procedimentos clínicos utilizados para análise da composição corporal. **Revista brasileira de cineantropometria & desempenho humano**, v. 15, p. 113–129, 2013.

GUIDORIZZI, N. R. et al. Comprehensive analysis of morbidity and mortality patterns in familial partial lipodystrophy patients: insights from a population study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. 1359211, 2024.

GUILLÍN-AMARELLE, C. et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. **Endocrine**, v. 54, p. 411–421, 2016.

HAKUNO, F.; TAKAHASHI, S.-I. 40 years of IGF1: IGF1 receptor signaling pathways. **Journal of molecular endocrinology**, v. 61, n. 1, p. T69–T86, 2018.

HANDELSMAN, Y. et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy—an AACE consensus statement. **Endocrine practice**, v. 19, n. 1, p. 107–116, 2013.

HARRISON, G. G. Skinfold thickness and measurement technique. **Anthropometric standardization reference manual**, p. 55–70, 1988.

HEGELE, R. A. et al. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 9, p. 3431–3435, 2000.

HENNES, E. M. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. **Hepatology**, v. 48, n. 1, p. 169–176, 2008.

HOUGE, G. et al. Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. **European Journal of Human Genetics**, v. 30, n. 2, p. 150–159, 2022.

HUSSAIN, I.; PATNI, N.; GARG, A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. **Pathology**, v. 51(2), p. 202–212, 2018.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Practical assessment of body composition. **The Physician and sportsmedicine**, v. 13, n. 5, p. 76–90, 1985.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L.; WARD, A. N. N. Generalized equations for predicting body density of women. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 12, n. 3, p. 175–181, 1980.

JÉRU, I. et al. Diagnostic challenge in PLIN1-associated familial partial lipodystrophy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 12, p. 6025–6032, 2019.

JOSEPH, J. et al. Lipid regulation in lipodystrophy versus the obesity-associated metabolic syndrome: the dissociation of HDL-C and triglycerides. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 9, p. E1676–E1680, 2014.

KAHN, C. R.; WANG, G.; LEE, K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 10, p. 3990–4000, 2019.

KAMRATH, C. et al. Frequency and characteristics of diabetes in lipodystrophies and insulin receptoropathies compared with type 1 and type 2: results from the multicenter DPV registry. **Endocrine Connections**, v. 12, n. 3, 2023.

KANBUR, N. Ö.; DERMAN, O.; KINIK, E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. **International journal of adolescent medicine and health**, v. 14, n. 1, p. 61–66, 2002.

KARAMPELA, I.; CHRISTODOULATOS, G. S.; DALAMAGA, M. The role of adipose tissue and adipokines in sepsis: inflammatory and metabolic considerations, and the obesity paradox. **Current obesity reports**, v. 8, p. 434–457, 2019.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of**

Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 2004.

KIM, S. et al. Rare CIDEC coding variants enriched in age-related macular degeneration patients with small low-luminance deficit cause lipid droplet and fat storage defects. **Plos one**, v. 18, n. 4, p. e0280484, 2023.

KNEBEL, B.; MÜLLER-WIELAND, D.; KOTZKA, J. Lipodystrophies—disorders of the fatty tissue. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8778, 2020.

KÖBBERLING, J. et al. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipotrophic diabetes. **Humangenetik**, v. 29, n. 2, p. 111–120, 1975.

KURIYAN, R. Body composition techniques. **The Indian journal of medical research**, v. 148, n. 5, p. 648, 2018.

LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 3, p. 233–271, 2015.

LEE, J. et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. **Liver international**, v. 41, n. 2, p. 261–270, 2021.

LEVY, P. T. et al. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 29, n. 3, p. 209–225, 2016.

LIBERATO, C. R. B. et al. Early Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Two-dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Young Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 107–115, 2020.

LIM, K. et al. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of “overloading” adipose tissue. **Physiological reviews**, v. 101, n. 3, p. 907–993, jul. 2021.

LIMA, J. G. et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 8, n. 1, p. 23, 2016a.

LIMA, J. G. et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, p. 1–7, 2016b.

VAN MALDERGEM, L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy, 2016. In: ADAM, M. P., et al., editors. University of Washington, Seattle; 1993-2024.

LOH, W. J. et al. Clinical and imaging features of women with polygenic partial lipodystrophy: a case series. **Nutrition & Diabetes**, v. 14, n. 1, p. 3, 2024.

LU, Q. et al. How to simplify the diagnostic criteria of hypertension in adolescents. **Journal of human hypertension**, v. 25, n. 3, p. 159–163, 2011.

LUPSA, B. C. et al. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. **Medicine**, v. 89, n. 4, p. 245, 2010.

MADSEN, C. M. et al. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. **European heart journal**, v. 39, n. 14, p. 1181–1190, 2018.

MAEDA, S. S. et al. Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry—part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. **Advances in Rheumatology**, v. 62, p. 11, 2022.

MAGRÉ, J. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli–Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. **Nature genetics**, v. 28, n. 4, p. 365–370, 2001.

MALTA, D. C. et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 2018.

MANN, J. P.; SAVAGE, D. B. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 129, n. 10, p. 4009–4021, 2019.

MARTINS-HMARTINS, A. DE F. H.; DE SOUZA MOREIRA-VINICIUS, V. RETROSPECTIVA DAS POLÍTICAS MIGRATÓRIAS PARA REFUGIADOS PÓS SEGUNDA GUERRA: DISCUSSÕES SOBRE AVANÇOS E CARACTERÍSTICAS EM DIFERENTES TIPOS DE GOVERNO. [s.d.].

MASANA, L. et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 7217, 2021.

MAURYA, R. et al. Leptin functions in infectious diseases. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2741, 2018.

MERAL, R. et al. “Fat shadows” from DXA for the qualitative assessment of lipodystrophy: when a picture is worth a thousand numbers. **Diabetes Care**, v. 41, n. 10, p. 2255–2258, 2018.

MINATO-INOKAWA, S. et al. Associations of adipose insulin resistance index with leg (gluteofemoral) fat (inverse) and serum alanine aminotransferase (positive) in young Japanese women. **Metabolism Open**, p. 100289, 2024.

MIRZA, A. Z.; ALTHAGAFI, I. I.; SHAMSHAD, H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. **European journal of medicinal chemistry**, v. 166, p. 502–513, 2019.

MISRA, A.; GARG, A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. **Medicine**, v. 82, n. 2, p. 129–146, 2003.

MISRA, A.; PEETHAMBARAM, A.; GARG, A. Clinical features and metabolic and

autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. **Medicine**, v. 83, n. 1, p. 18–34, 2004.

MONTENEGRO JR, R. M. et al. Homozygous and heterozygous nuclear lamin A p. R582C mutation: different lipodystrophic phenotypes in the same kindred. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 458, 2018.

MONTENEGRO JUNIOR, R. M. et al. Leu124Serfs* 26, a novel AGPAT2 mutation in congenital generalized lipodystrophy with early cardiovascular complications. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2020.

MONTENEGRO, R. M. et al. Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands. **The Journal of pediatrics**, v. 207, p. 257, 2019.

MORAES, S. A. DE et al. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 929–941, 2010.

NOGUEIRA, V. B. et al. Impaired signaling pathways on Berardinelli–Seip congenital lipodystrophy macrophages during *Leishmania infantum* infection. **Scientific reports**, v. 14, n. 1, p. 11236, 2024.

OH, Y. S. et al. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 384, 2018.

ORGANIZATION, W. H. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000.

PARDINI, V. C. et al. Leptin levels, β -cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipodystrophic diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 2, p. 503–508, 1998.

PATNI, N.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 9, p. 522–534, 2015.

PATNI, N.; GARG, A. Lipodystrophy for the Diabetologist—What to Look For. **Current diabetes reports**, v. 22, n. 9, p. 461–470, 2022.

PEREIRA, S. et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. **Endocrine reviews**, v. 42, n. 1, p. 1–28, 2021.

PEREZ-DIAZ, S. et al. Polymerase I and transcript release factor (PTRF) regulates adipocyte differentiation and determines adipose tissue expandability. **The FASEB Journal**, v. 28, n. 8, p. 3769, 2014.

PÉREZ-PÉREZ, A. et al. Role of leptin in inflammation and vice versa. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16, p. 5887, 2020.

PETROSKI, E. L.; NETO, C. S. P. Validação de equações antropométricas para a estimativa da densidade corporal em mulheres. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 1,

n. 2, p. 65–73, 1995.

PONTE, C. M. M. et al. Early commitment of cardiovascular autonomic modulation in Brazilian patients with congenital generalized lipodystrophy. **BMC cardiovascular disorders**, v. 18, n. 1, p. 6, 2018.

RINELLA, M. E. et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Annals of Hepatology**, p. 101133, 2023.

ROBERTS, M. C. et al. Delivery of cascade screening for hereditary conditions: a scoping review of the literature. **Health Affairs**, v. 37, n. 5, p. 801–808, 2018.

ROCHFORD, J. J. When adipose tissue lets you down: understanding the functions of genes disrupted in lipodystrophy. **Diabetes**, v. 71, n. 4, p. 589–598, 2022.

ROMANO, M. M. D. et al. Alterações Cardiovasculares em Pacientes Portadores de Lipodistrofia Familiar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 305–312, 2020.

SARTORELLI, D. S.; CARDOSO, M. A. Associação entre carboidratos da dieta habitual e diabetes mellitus tipo 2: evidências epidemiológicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 415–426, 2006.

SATTAR, N. et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. **Diabetes**, v. 56, n. 4, p. 984–991, 2007.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? **Acta paediatrica**, v. 48, p. 555, 1959.

TOKARZ, V. L.; MACDONALD, P. E.; KLIP, A. The cell biology of systemic insulin function. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 7, p. 2273–2289, 2018.

TUTTLE, K. R. et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. **American journal of kidney diseases**, v. 64, n. 4, p. 510–533, 2014.

VALERIO, C. M. et al. Body composition study by dual-energy x-ray absorptiometry in familial partial lipodystrophy: finding new tools for an objective evaluation. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 4, p. 1–6, 2012.

VALI, A. et al. Effects of glucocorticoids on adipose tissue plasticity. **Annales d'Endocrinologie**, v. 85, n. 3, p. 259–262, 2024.

VALLET-PICHARD, A. 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, 2007.

VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. **Journal of medical genetics**, v. 39, n. 10, p. 722–733, 2002.

VASANDANI, C. et al. Diagnostic value of anthropometric measurements for familial partial

lipodystrophy, Dunnigan variety. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 7, p. 2132–2141, 2020.

VATIER, C. et al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 7, p. 693–697, 2016.

VATIER, C. et al. Adherence with metreleptin therapy and health self-perception in patients with lipodystrophic syndromes. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2019.

VERAS, V. R. **Variabilidade clínica e genética na lipodistrofia parcial familiar**. 2023. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.

VISHVANATH, L.; GUPTA, R. K. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 129, n. 10, p. 4022–4031, 2019.

WRIGHT, C. F. et al. Assessing the pathogenicity, penetrance, and expressivity of putative disease-causing variants in a population setting. **The American Journal of Human Genetics**, v. 104, n. 2, p. 275–286, 2019.

YANG, W. et al. BSCL2/seipin regulates adipogenesis through actin cytoskeleton remodelling. **Human molecular genetics**, v. 23, n. 2, p. 502–513, 2014.

YILDIRIM SIMSIR, I. et al. Clinical features of generalized lipodystrophy in Turkey: A cohort analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 7, p. 1950–1963, 2023.

YOUNG, M. J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. **Diabetologia**, v. 36, n. 2, p. 150–154, 1993.

YVAN-CHARVET, L. et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. **Science**, v. 328, n. 5986, p. 1689–1693, 2010.

ZAMMOURI, J. et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 803189, jan. 2021.

ŻELECHOWSKA, P. et al. Adipocytokines leptin and adiponectin function as mast cell activity modulators. **Immunology**, v. 158, n. 1, p. 3–18, 2019.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425, 1994.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, uma via será dada a você e a outra permanecerá com a pesquisadora principal.

Você está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa intitulado “RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA”.

O objetivo deste trabalho será realizar a avaliação as características fenotípicas e genotípicas de pacientes com LGC acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio. A lipodistrofia generalizada é uma condição rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. A dra. GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de lipodistrofia para descrever as características clínicas e genotípicas encontradas nessa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar no melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões relacionadas à futuros tratamentos.

O processo vai funcionar da seguinte maneira: Por meio de entrevista e utilizando formulário padronizado serão coletadas informações, como: estado civil, ocupação, procedência, história de tabagismo, presença e duração do diagnóstico do DM, comorbidades e medicamentos em uso. Serão coletados peso e altura.

Em seguida, você será convidado a coletar amostra de sangue periférico (10ml) para documentação de glicemia em jejum e Hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicérides, hemograma completo, transaminases hepáticas, creatinina, leptina, insulina, TSH e T4 livre. A coleta destes exames apresenta pequenos riscos, como dor no momento da coleta e flebite (inflamação da veia), porém será realizada por profissionais treinados e capacitados do Hospital Universitário Walter Cantídio, o que reduz esta possibilidade. Qualquer sinal de um destes problemas, você poderá entrar em contato imediatamente com a pesquisadora responsável para que sejam tomadas as providências cabíveis.

A avaliação genética poderá ser realizada através da extração de DNA do sangue periférico ou através de swab da mucosa bucal, de acordo com o método disponível no momento da coleta, o que não interfere na avaliação final.

Iremos também realizar o exame de imagem, que incluem radiografias de coluna e ossos longos, absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA), ultrassonografia de tireoide, abdome, pelve (somente nas mulheres) e ecocardiograma, com o objetivo de avaliar a distribuição de sua gordura corporal, além de possibilitar o achado de anormalidades nessas regiões. Um risco desses procedimentos é exposição à radiação embora pequena quantidade de radiação seja necessária. Os exames serão realizados por profissionais treinados e capacitados do serviço de radiologia do HUWC em ambiente estruturado para menor exposição à radiação.

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Precisaremos coletar os dados contidos no seu prontuário do HUWC. Esta pesquisa trará como benefício oferecer elevada possibilidade de gerar conhecimento a partir do estudo de exames que avaliam o osso desses pacientes, podendo o paciente se beneficiar no futuro.

Um possível risco desse estudo é a quebra de sigilo das informações contidas no prontuário, no entanto, há compromisso do pesquisador responsável em manter a confidencialidade das informações contidas no prontuário. **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) 996043235.** O Sr. (a) poderá interromper o procedimento se assim desejar. A participação é de caráter **voluntária**, isto é, a qualquer momento o (a) Sr. (a) pode desistir da participação do (a) seu filho (a) da pesquisa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) **996043235** Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a *Dra Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima*, que pode ser encontrada no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 996043235.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e do pesquisador.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

_____. Data: ____/____/____
Assinatura do paciente

_____. Data: ____/____/____
Assinatura do responsável pelo estudo

_____. Data: ____/____/____
Assinatura de testemunha

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, RG de nº _____, nascido(a) em ____/____/_____ declaro ter sido informado (a) e concordo com o uso da minha imagem em todo e qualquer material entre video, voz, fotos e documentos, que sejam destinadas à divulgação ao público em geral. A presente autorização é concedida a título gratuito em todo o território nacional e no exterior, abrangendo o uso da imagem e da voz acima mencionada, de forma irrevogável e irretratável, por prazo indeterminado, em qualquer mídia, para fins de comunicação científica, sem qualquer ônus e quem quer que esteja relacionado à publicação/veiculação da imagem. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que haja a ser reclamado a título de direitos conexos à imagem e voz ou a qualquer outro.

Toda e qualquer ação realizada nesse intuito não acarretará ônus financeiros a nenhuma das partes, especificando que, a anuência ou não deste termo não irá causar prejuízos à assistência à saúde que lhe será prestada. Ao mesmo tempo, libero a autorização destas fotos e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, capítulos de livros, artigos científicos, slides e transparências) em favor dos pesquisadores da instituição, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente - ECA, Lei N° 8.069/1990), dos idosos (Estatuto do Idoso , Lei N° 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto N°3.298/1999, alterado pelo Decreto N° 5.296/2004).

Fortaleza/CE, _____ de _____ de 202__.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Olá,

Meu nome é Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, sou médica do Hospital Universitário Walter Cantídio e estou realizando uma pesquisa para conhecer os casos acompanhados com Lipodistrofia Congênita. Já conversei com seus pais e eles concordaram em convidarmos você a participar desta pesquisa com a gente. Agora eu vou te explicar sobre a pesquisa e você deve ouvir atentamente. Depois de ouvir e ler estas explicações você poderá dizer se quer ou se não quer participar:

Farei algumas perguntas a você e seus pais sobre os seus dados clínicos, como onde você mora, presença e duração do diagnóstico do diabetes, presença de outras doenças e medicamentos em uso. Em seguida, você será convidado a realizar exame de radiografias de membros inferiores para avaliar o seu osso.

Se quiser conversar com seus pais ou com outra pessoa tudo bem! Você não precisa responder agora se quer participar. No final da pesquisa contaremos para você e para seus pais o que aprendemos com a pesquisa. Os resultados da pesquisa vão ser também contados para outros médicos que também cuidam de pessoas com diagnóstico de Lipodistrofia Generalizada Congênita.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, você pode pedir para seus responsáveis entrarem em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa no telefone abaixo. O Comitê de ética é formado por um grupo de pessoas que trabalham para defender os interesses dos participantes das pesquisas.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; Telefone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

A principal investigadora é a Dra Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima, que pode ser encontrada no endereço Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, telefone (85) 996043235.

Declaro que entendi e concordo em participar. Ficarei com uma via deste termo assinada pelo pesquisador que conversou comigo e me explicou sobre minha participação.

Nome e Assinatura do Pesquisador – (pesquisador de campo)

APÊNDICE B

TERMO DE DISPENSA DO TCLE

Eu, GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA, responsável pelo projeto de pesquisa "RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO NA LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA", cujo objetivo é relatar as características fenotípicas e genotípicas de pacientes com Lipodistrofia generalizada congênita acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de fevereiro de 2022 à dezembro de 2022. SOLICITO a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes que já foram acompanhados por essa enfermidade, mas já evoluíram para óbito, considerando a inviabilidade dessa assinatura e a importância da descrição da história natural desse raro distúrbio.

*Resolução 466/2012-CNS item IV.8

Fortaleza, 14, 02, 22.

Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima
Dra. GRAYCE ELLEN DA CRUZ PAIVA LIMA

APÊNDICE C**INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO DA PESQUISA****INFORMAÇÕES GERAIS DO PACIENTE:**

Data da Última Consulta: DD/MM/AAAA

Nome do Paciente:

Idade:

Prontuário:

Data de Nascimento (DN): DD/MM/AAAA

Gênero:

Mãe:

Endereço:

Telefone:

Consanguinidade:

1ª CONSULTA NA ENDOCRINOLOGIA

(DATA/ IDADE):

Diagnóstico Clínico:

Teste Genético:

História da Lipodistrofia:

Primeira Manifestação Relacionada à Lipodistrofia:

Idade/Data na Primeira Manifestação Relacionada à Lipodistrofia:

Alteração na Distribuição de Gordura:

Idade/Data da Alteração na Distribuição de Gordura:

Diagnóstico de Lipodistrofia:

Idade/Data Diagnóstico de Lipodistrofia:

Início do Seguimento pela BRAZLIPO:

Idade/Data do Seguimento pela BRAZLIPO:

JORNADA DO PACIENTE:

Serviços de Saúde Utilizados:

Quantidade:

Quais:

Quantidade de Médicos/Serviços que o Atenderam:

Limitações Enfrentadas:

Principais Incômodos:

HISTÓRIA CLÍNICA:

1. Diabetes Mellitus (DM):

Idade/Data do Diagnóstico:

Medicações em Uso:

Usa Insulina?:

Início da Insulinoterapia:

Dose da Insulina:

Uso de Gliclazida? Metformina? Pioglitazona?:

Rastreios:

- Retinopatia

Último Rastreio:

Exames Prévios:

Idade/Data do Início dos Sintomas:

- Nefropatia

Relação Albumina/Creatinina:

Último realizado:

Exames prévios:

Idade/ Data do início dos sintomas

- Neuropatia:

Pesquisar queixas: parestesias de MMII, taquicardia de repouso, tontura, síncope, retenção ou incontinência urinária, poliúria, disfunção sexual, constipação, diarreia, incontinência fecal, náuseas, vômitos e plenitude pós-prandial, ESCORE ENS

Idade/ Data do início dos sintomas

2. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS):

Idade/Data do Diagnóstico: DD/MM/AAAA

Medicações em Uso:

3. HDL Baixo:

Idade de Diagnóstico:

Menor Registro:

4. Hipertrigliceridemia:

Primeiro Registro Alterado:

Idade/Data: DD/MM/AAAA

Uso de Fibrato:

Maior Valor de Triglicérides:

Idade:

Pancreatite:

Idade:

5. Hipercolesterolemia:

Uso de Estatina:

Idade/Data de Início:

6. Doença Arterial Coronariana:

Idade/Data do Diagnóstico

7. Acidente Vascular Cerebral (AVC):

Idade/Data do Diagnóstico:

8. Hepatopatia:

Cálculo FIB-4: [Link para o Cálculo FIB-4]

Idade/Data do Diagnóstico da Alteração e/ou US ou Transaminases:

9. Histórico de Complicações:

10. Histórico Obstétrico e Ginecológico:

Menarca:

Menopausa:

Ciclos Menstruais:

Gesta, Para, Aborto:

11. Hábitos:

Exercício físico

Tabagismo

Ingesta de álcool

AVALIAÇÃO FÍSICA:

Acantose

Fácies Acromegálicas

Acúmulo de Gordura Cervical

Musculatura Proeminente em MMII

Lipoatrofia em MMII

Musculatura Proeminente em MMSS

Lipoatrofia em MMSS

Acúmulo de Gordura Centrípetas

Giba

Sinal do Duplo Queixo

Flebomegalia

Preservação de Gordura Mecânica em Mãos e Pés

Preservação de Gordura Mecânica em Gordura de Bichat

DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

Peso:

Altura:

IMC:

- Dobras Cutâneas:

DCSE:

DC Panturrilha:

DC Coxa:

Índice de Köb:

- DXA:

PGC:

TAV (g):

TAV (cm³):

PGB:

PGP:

PGT:

FRM:

MG Tronco/MG Total:

MG Pernas/MG Total:

EXAMES DE IMAGEM

- US Abdome:

Data:

Achados:

Idade na Primeira Alteração:

- Ecocardiograma:

Data:

Achados:

HVE:

Aumento AE:

Disfunção Diastólica:

FE:

SGL:

Idade na Primeira Alteração:

- RX:

Data:

Achados:

EXAMES LABORATORIAIS (DA ÚLTIMA CONSULTA):

Glicemia:

HbA1c:

Insulina:

HOMA-IR:

Colesterol Total:

LDL:

HDL:

Triglicerídeos:

CR:

RAC:

MORTE:

Morte?

Causa Mortis:

Data/Idade no Óbito:

APÊNDICE D

Análise da sensibilidade e especificidade de cada ponto de corte na curva ROC, de acordo com cada parâmetro avaliado, subgrupo e gênero

DC.pant (LD)									
sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	2.5	0.0714	1	0.0714	Fem	2	0.0312	1	0.0312
Mas	3	0.143	1	0.143	Fem	2.5	0.0938	1	0.0938
Mas	3.5	0.214	1	0.214	Fem	3	0.188	1	0.188
Mas	4	0.5	1	0.5	Fem	3.5	0.219	1	0.219
Mas	5	0.714	0.857	0.571	Fem	4	0.375	1	0.375
Mas	5.5	0.786	0.857	0.643	Fem	5	0.531	1	0.531
Mas	6	0.857	0.786	0.643	Fem	5.5	0.562	1	0.562
Mas	7	0.857	0.714	0.571	Fem	6	0.875	0.971	0.846
Mas	9.5	0.857	0.571	0.429	Fem	7	0.906	0.971	0.877
Mas	10	0.929	0.5	0.429	Fem	8	0.969	0.971	0.939
Mas	10.5	0.929	0.429	0.357	Fem	10	0.969	0.912	0.881
Mas	11	0.929	0.357	0.286	Fem	10.5	0.969	0.882	0.851
Mas	11.5	1	0.286	0.286	Fem	11	0.969	0.853	0.822
Mas	12.5	1	0.143	0.143	Fem	15	0.969	0.735	0.704
Mas	14.5	1	0.0714	0.0714	Fem	15.5	0.969	0.647	0.616
Mas	16.5	1	0	0	Fem	18	0.969	0.588	0.557
					Fem	18.5	0.969	0.529	0.498

Fem	19	0.969	0.5	0.469
Fem	19.5	0.969	0.471	0.439
Fem	21	0.969	0.441	0.410
Fem	23	1	0.412	0.412
Fem	24	1	0.353	0.353
Fem	25	1	0.294	0.294
Fem	27	1	0.265	0.265
Fem	28	1	0.206	0.206
Fem	30	1	0.176	0.176
Fem	30.5	1	0.147	0.147
Fem	31.5	1	0.118	0.118
Fem	32	1	0.0882	0.0882
Fem	37	1	0.0294	0.0294
Fem	39.5	1	0	0

DC.coxa (LD)

sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	4	0.143	1	0.143	Fem	4	0.0303	1	0.0303
Mas	5	0.214	1	0.214	Fem	5	0.212	1	0.212
Mas	6	0.429	1	0.429	Fem	5.5	0.273	1	0.273
Mas	6.5	0.5	1	0.5	Fem	6	0.333	1	0.333
Mas	7	0.714	1	0.714	Fem	7	0.424	0.972	0.396
Mas	7.5	0.786	1	0.786	Fem	8	0.636	0.972	0.609
Mas	8	0.857	0.933	0.790	Fem	8.5	0.667	0.972	0.639
Mas	8.5	0.857	0.867	0.724	Fem	9	0.758	0.972	0.730
Mas	10	0.857	0.8	0.657	Fem	9.5	0.788	0.972	0.760
Mas	11	0.929	0.8	0.729	Fem	10	0.818	0.972	0.790
Mas	12	0.929	0.667	0.595	Fem	11	0.909	0.972	0.881
Mas	15.5	0.929	0.6	0.529	Fem	14	0.939	0.972	0.912
Mas	16.5	0.929	0.467	0.395	Fem	15	0.970	0.972	0.942
Mas	18	0.929	0.333	0.262	Fem	16	0.970	0.944	0.914
Mas	18.5	0.929	0.267	0.195	Fem	17	0.970	0.917	0.886
Mas	20	0.929	0.2	0.129	Fem	18	0.970	0.889	0.859
Mas	23.5	1	0.2	0.2	Fem	19	1	0.889	0.889
Mas	24	1	0.133	0.133	Fem	20	1	0.861	0.861
Mas	25.5	1	0	0	Fem	24	1	0.806	0.806

Fem	25	1	0.75	0.75
Fem	25.5	1	0.667	0.667
Fem	27.5	1	0.639	0.639
Fem	28.5	1	0.611	0.611
Fem	31	1	0.556	0.556
Fem	31.5	1	0.528	0.528
Fem	32	1	0.5	0.5
Fem	33	1	0.472	0.472
Fem	33.5	1	0.444	0.444
Fem	34	1	0.417	0.417
Fem	35	1	0.361	0.361
Fem	37	1	0.333	0.333
Fem	38	1	0.306	0.306
Fem	41.5	1	0.25	0.25
Fem	42	1	0.222	0.222
Fem	42.5	1	0.194	0.194
Fem	43	1	0.167	0.167
Fem	43.5	1	0.139	0.139
Fem	44.5	1	0.111	0.111
Fem	46.5	1	0.0833	0.0833
Fem	50	1	0.0556	0.0556

					Fem	54	1	0.0278	0.0278
					Fem	59.5	1	0	0
PGP (LD)									
sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	6.4	0.0667	1	0.0667	Fem	8.1	0.0278	1	0.0278
Mas	7.9	0.133	1	0.133	Fem	8.2	0.0556	1	0.0556
Mas	8	0.2	1	0.2	Fem	9.4	0.111	1	0.111
Mas	9.8	0.267	1	0.267	Fem	10.2	0.139	1	0.139
Mas	10	0.333	1	0.333	Fem	10.4	0.167	1	0.167
Mas	13.1	0.4	1	0.4	Fem	10.9	0.194	1	0.194
Mas	13.7	0.467	1	0.467	Fem	12.1	0.222	1	0.222
Mas	13.8	0.533	1	0.533	Fem	12.7	0.25	1	0.25
Mas	14.8	0.6	1	0.6	Fem	12.8	0.278	1	0.278
Mas	16.3	0.667	1	0.667	Fem	13.6	0.306	1	0.306
Mas	16.8	0.733	1	0.733	Fem	13.7	0.333	1	0.333
Mas	17.8	0.8	1	0.8	Fem	15	0.361	1	0.361
Mas	18	0.8	0.923	0.723	Fem	15.3	0.389	1	0.389
Mas	18.5	0.8	0.846	0.646	Fem	15.4	0.444	1	0.444
Mas	19.2	0.867	0.846	0.713	Fem	15.7	0.5	1	0.5
Mas	20.9	0.867	0.769	0.636	Fem	16	0.528	1	0.528
Mas	21.4	0.867	0.615	0.482	Fem	16.3	0.556	1	0.556

Mas	23.7	0.867	0.538	0.405	Fem	17.2	0.583	1	0.583
Mas	25.2	0.867	0.462	0.328	Fem	17.9	0.611	1	0.611
Mas	25.8	0.867	0.385	0.251	Fem	18.7	0.639	1	0.639
Mas	27	0.867	0.308	0.174	Fem	18.9	0.694	1	0.694
Mas	30.1	0.867	0.231	0.0974	Fem	19.5	0.722	1	0.722
Mas	31.4	0.867	0.154	0.0205	Fem	21	0.75	0.972	0.722
Mas	31.9	0.933	0.154	0.0872	Fem	21.2	0.778	0.972	0.75
Mas	33.5	1	0.154	0.154	Fem	22.7	0.806	0.972	0.778
Mas	40.7	1	0.0769	0.0769	Fem	23.1	0.833	0.972	0.806
Mas	50.2	1	0	0	Fem	23.2	0.861	0.972	0.833
					Fem	24.2	0.861	0.944	0.806
					Fem	25.2	0.861	0.917	0.778
					Fem	26.1	0.889	0.917	0.806
					Fem	26.4	0.917	0.917	0.833
					Fem	27.9	0.917	0.889	0.806
					Fem	28.4	0.917	0.861	0.778
					Fem	30.8	0.917	0.833	0.75
					Fem	31.2	0.917	0.806	0.722
					Fem	31.7	0.917	0.778	0.694
					Fem	33.4	0.944	0.778	0.722
					Fem	33.5	0.944	0.75	0.694

Fem	33.7	0.944	0.722	0.667
Fem	33.8	0.944	0.694	0.639
Fem	34.3	0.944	0.667	0.611
Fem	34.5	0.944	0.639	0.583
Fem	34.8	0.944	0.611	0.556
Fem	34.9	0.944	0.583	0.528
Fem	35	0.944	0.556	0.5
Fem	35.3	0.944	0.528	0.472
Fem	35.4	0.944	0.5	0.444
Fem	35.6	0.944	0.444	0.389
Fem	35.8	0.944	0.417	0.361
Fem	36.4	0.944	0.389	0.333
Fem	36.9	1	0.389	0.389
Fem	38.7	1	0.361	0.361
Fem	39	1	0.306	0.306
Fem	39.2	1	0.278	0.278
Fem	39.5	1	0.25	0.25
Fem	39.6	1	0.222	0.222
Fem	40.1	1	0.194	0.194
Fem	41.9	1	0.167	0.167
Fem	42.6	1	0.139	0.139

	Fem	45.3	1	0.111	0.111
	Fem	46	1	0.0833	0.0833
	Fem	47.1	1	0.0556	0.0556
	Fem	48.1	1	0.0278	0.0278
	Fem	50.2	1	0	0

DC.pant (LPF)									
sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	2.5	0.167	1	0.167	Fem	2	0.0455	1	0.0455
Mas	3	0.333	1	0.333	Fem	2.5	0.136	1	0.136
Mas	4	0.5	1	0.5	Fem	3	0.227	1	0.227
Mas	5	0.5	0.833	0.333	Fem	3.5	0.273	1	0.273
Mas	5.5	0.667	0.833	0.5	Fem	4	0.409	1	0.409
Mas	6	0.667	0.667	0.333	Fem	5	0.5	1	0.5
Mas	7	0.667	0.5	0.167	Fem	5.5	0.545	1	0.545
Mas	10	0.833	0.5	0.333	Fem	6	0.818	0.955	0.773
Mas	11	0.833	0.333	0.167	Fem	7	0.864	0.955	0.818
Mas	11.5	1	0.167	0.167	Fem	8	0.955	0.955	0.909
Mas	14.5	1	0	0	Fem	10	0.955	0.909	0.864
					Fem	10.5	0.955	0.864	0.818
					Fem	15	0.955	0.773	0.727

	Fem	15.5	0.955	0.636	0.591
	Fem	18.5	0.955	0.545	0.5
	Fem	19	0.955	0.5	0.455
	Fem	19.5	0.955	0.455	0.409
	Fem	23	1	0.409	0.409
	Fem	24	1	0.318	0.318
	Fem	25	1	0.227	0.227
	Fem	28	1	0.182	0.182
	Fem	30.5	1	0.136	0.136
	Fem	31.5	1	0.0909	0.0909
	Fem	32	1	0.0455	0.0455
	Fem	37	1	0	0

DC.coxa (LPF)

sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	4	0.167	1	0.167	Fem	4	0.0455	1	0.0455
Mas	6	0.333	1	0.333	Fem	5	0.182	1	0.182
Mas	7	0.5	1	0.5	Fem	5.5	0.273	1	0.273
Mas	7.5	0.667	1	0.667	Fem	6	0.318	1	0.318
Mas	8	0.667	0.833	0.5	Fem	7	0.364	0.955	0.318
Mas	10	0.667	0.667	0.333	Fem	8	0.591	0.955	0.545
Mas	11	0.833	0.667	0.5	Fem	8.5	0.636	0.955	0.591

Mas	15.5	0.833	0.5	0.333	Fem	9	0.727	0.955	0.682
Mas	16.5	0.833	0.167	0	Fem	9.5	0.773	0.955	0.727
Mas	20	0.833	0	-0.167	Fem	11	0.864	0.955	0.818
Mas	23.5	1	0	0	Fem	14	0.909	0.955	0.864
					Fem	15	0.955	0.955	0.909
					Fem	16	0.955	0.909	0.864
					Fem	17	0.955	0.864	0.818
					Fem	18	0.955	0.818	0.773
					Fem	19	1	0.818	0.818
					Fem	25.5	1	0.727	0.727
					Fem	27.5	1	0.682	0.682
					Fem	28.5	1	0.636	0.636
					Fem	31	1	0.591	0.591
					Fem	31.5	1	0.545	0.545
					Fem	32	1	0.5	0.5
					Fem	33	1	0.455	0.455
					Fem	34	1	0.409	0.409
					Fem	35	1	0.318	0.318
					Fem	41.5	1	0.227	0.227
					Fem	42	1	0.182	0.182
					Fem	43	1	0.136	0.136

Fem	44.5	1	0.0909	0.0909
Fem	46.5	1	0.0455	0.0455
Fem	50	1	0	0

PGP (LPF)

sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	esp	Youden
Mas	13.8	0.167	1	0.167	Fem	10.4	0.0455	1	0.0455
Mas	14.8	0.333	1	0.333	Fem	10.9	0.0909	1	0.0909
Mas	16.3	0.5	1	0.5	Fem	15.4	0.182	1	0.182
Mas	18.5	0.5	0.833	0.333	Fem	15.7	0.227	1	0.227
Mas	19.2	0.667	0.833	0.5	Fem	16.3	0.273	1	0.273
Mas	20.9	0.667	0.667	0.333	Fem	17.2	0.318	1	0.318
Mas	21.4	0.667	0.5	0.167	Fem	17.9	0.364	1	0.364
Mas	23.7	0.667	0.333	0	Fem	18.7	0.409	1	0.409
Mas	25.2	0.667	0.167	-0.167	Fem	18.9	0.5	1	0.5
Mas	30.1	0.667	0	-0.333	Fem	19.5	0.545	1	0.545
Mas	31.9	0.833	0	-0.167	Fem	21	0.591	1	0.591
Mas	33.5	1	0	0	Fem	21.2	0.636	1	0.636
					Fem	22.7	0.682	1	0.682
					Fem	23.1	0.727	1	0.727
					Fem	23.2	0.773	1	0.773
					Fem	24.2	0.773	0.955	0.727

Fem	26.1	0.818	0.955	0.773
Fem	26.4	0.864	0.955	0.818
Fem	27.9	0.864	0.909	0.773
Fem	28.4	0.864	0.864	0.727
Fem	31.7	0.864	0.818	0.682
Fem	33.4	0.909	0.818	0.727
Fem	33.5	0.909	0.773	0.682
Fem	33.7	0.909	0.727	0.636
Fem	33.8	0.909	0.682	0.591
Fem	34.3	0.909	0.636	0.545
Fem	34.5	0.909	0.591	0.5
Fem	34.8	0.909	0.545	0.455
Fem	35	0.909	0.5	0.409
Fem	35.6	0.909	0.455	0.364
Fem	35.8	0.909	0.409	0.318
Fem	36.9	1	0.409	0.409
Fem	38.7	1	0.364	0.364
Fem	39	1	0.318	0.318
Fem	39.2	1	0.273	0.273
Fem	39.5	1	0.227	0.227
Fem	39.6	1	0.182	0.182

DC.coxa (LGC)									
sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sens	espec	Youden
Mas	4	0.125	1	0.125	Fem	5	0.273	1	0.273
Mas	5	0.25	1	0.25	Fem	6	0.364	1	0.364
Mas	6	0.5	1	0.5	Fem	7	0.545	1	0.545
Mas	6.5	0.625	1	0.625	Fem	8	0.727	1	0.727
Mas	7	0.875	1	0.875	Fem	9	0.818	1	0.818
Mas	8	1	1	1	Fem	10	0.909	1	0.909
Mas	8.5	1	0.889	0.889	Fem	11	1	1	1
Mas	12	1	0.667	0.667	Fem	20	1	0.929	0.929
Mas	18	1	0.444	0.444	Fem	24	1	0.786	0.786
Mas	18.5	1	0.333	0.333	Fem	25	1	0.643	0.643
Mas	24	1	0.222	0.222	Fem	25.5	1	0.571	0.571
Mas	25.5	1	0	0	Fem	31	1	0.5	0.5
					Fem	33.5	1	0.429	0.429
					Fem	37	1	0.357	0.357
					Fem	38	1	0.286	0.286
					Fem	42.5	1	0.214	0.214
					Fem	43.5	1	0.143	0.143
					Fem	54	1	0.0714	0.0714
					Fem	59.5	1	0	0

DC.pant (LGC)									
sexo	Medida	sens	espec	Youden	sexo	Medida	sens	espec	Youden
Mas	3.5	0.125	1	0.125	Fem	3	0.1	1	0.100
Mas	4	0.5	1	0.5	Fem	4	0.3	1	0.3
Mas	5	0.875	0.875	0.75	Fem	5	0.6	1	0.6
Mas	6	1	0.875	0.875	Fem	6	1	1	1
Mas	9.5	1	0.625	0.625					
Mas	10	1	0.5	0.5	Fem	10	1	0.917	0.917
Mas	10.5	1	0.375	0.375	Fem	11	1	0.833	0.833
Mas	12.5	1	0.125	0.125	Fem	15	1	0.667	0.667
Mas	16.5	1	0	0	Fem	18	1	0.5	0.5
					Fem	21	1	0.417	0.417
					Fem	27	1	0.333	0.333
					Fem	28	1	0.25	0.25
					Fem	30	1	0.167	0.167
					Fem	37	1	0.0833	0.0833
					Fem	39.5	1	0	0
					Fem	42.6	1	0.136	0.136
					Fem	46	1	0.0909	0.0909

Fem	47.1	1	0.0455	0.0455
Fem	48.1	1	0	0

PGP (LGC)

sexo	Medida	sens	esp	Youden	sexo	Medida	sensi	esp	Youden
Mas	6.4	0.111	1	0.111	Fem	8.1	0.0714	1	0.0714
Mas	7.9	0.222	1	0.222	Fem	8.2	0.143	1	0.143
Mas	8	0.333	1	0.333	Fem	9.4	0.286	1	0.286
Mas	9.8	0.444	1	0.444	Fem	10.2	0.357	1	0.357
Mas	10	0.556	1	0.556	Fem	12.1	0.429	1	0.429
Mas	13.1	0.667	1	0.667	Fem	12.7	0.5	1	0.5
Mas	13.7	0.778	1	0.778	Fem	12.8	0.571	1	0.571
Mas	16.8	0.889	1	0.889	Fem	13.6	0.643	1	0.643
Mas	17.8	1	1	1	Fem	13.7	0.714	1	0.714
Mas	18	1	0.857	0.857	Fem	15	0.786	1	0.786
Mas	21.4	1	0.714	0.714	Fem	15.3	0.857	1	0.857
Mas	25.8	1	0.571	0.571	Fem	15.7	0.929	1	0.929
Mas	27	1	0.429	0.429	Fem	16	1	1	1
Mas	31.4	1	0.286	0.286	Fem	21	1	0.929	0.929
Mas	40.7	1	0.143	0.143	Fem	25.2	1	0.857	0.857
Mas	50.2	1	0	0	Fem	30.8	1	0.786	0.786

Fem	31.2	1	0.714	0.714
Fem	34.9	1	0.643	0.643
Fem	35.3	1	0.571	0.571
Fem	35.4	1	0.5	0.5
Fem	35.6	1	0.429	0.429
Fem	36.4	1	0.357	0.357
Fem	39	1	0.286	0.286
Fem	40.1	1	0.214	0.214
Fem	41.9	1	0.143	0.143
Fem	45.3	1	0.0714	0.0714
Fem	50.2	1	0	0

Legenda: LD: todos os pacientes com lipodistrofia, LGC: lipodistrofia generalizada congênita, LPF: lipodistrofia parcial familiar, DCpant.: dobra cutânea da panturrilha, DCcoxa: dobra cutânea da coxa.

APÊNDICE E

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Montenegro Junior et al.
Diabetol Metab Syndr (2020) 12:28
<https://doi.org/10.1186/s13098-020-00538-y>

Diabetology &
 Metabolic Syndrome

RESEARCH

Open Access



Leu124Serfs*26, a novel *AGPAT2* mutation in congenital generalized lipodystrophy with early cardiovascular complications

Renan Magalhães Montenegro Junior^{1*} , Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima¹, Virgínia Oliveira Fernandes¹, Ana Paula Dias Rangel Montenegro¹, Clarisse Mourão Melo Ponte¹, Lívia Vasconcelos Martins¹, Daniel Pascoalino Pinheiro², Maria Elisabete Amaral de Moraes², Manoel Odorico de Moraes Filho² and Catarina Brasil d'Alva¹

Abstract

Background: Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive disorder characterized by the near-total loss of subcutaneous adipose tissue soon after birth, resulting in ectopic fat deposition and severe metabolic disturbances. Most cases are caused by *AGPAT2* or *BSCL2* gene mutations. We aimed to report two unrelated CGL patients with a novel frameshift mutation in *AGPAT2* (p.Leu124Serfs*26).

Methods: Clinical features and laboratory were obtained by medical interview and medical records review. DNA was extracted, amplified and sequenced. Mutation Taster was used to estimate the potential biological impact of the *AGPAT2* mutations on the protein function.

Results: Patient 1: a 30-year-old woman with lipodystrophy phenotype at birth and diagnosis of diabetes at age 13 presented with severe hypertriglyceridemia and pancreatitis at age 17, hypertension and albuminuria at age 18, proliferative diabetic retinopathy with visual loss at age 25, and an acute myocardial infarction due to multivessel coronary disease during a hospitalization for forefoot amputation at age 29. At this time, she required hemodialysis due to end-stage renal disease. Patient 2: a 12-year-old girl with lipodystrophy phenotype and hypertriglyceridemia detected in the first year of life and abnormalities in the global longitudinal strain, evaluated by speckle-tracking echocardiography last year. Molecular analysis identified a c.369_372delGCTC (p.Leu124Serfs*26) *AGPAT2* mutation in both unrelated patients, a compound heterozygous mutation in Patient 1, and homozygous mutation in Patient 2.

Conclusion: We describe two unrelated patients with type 1 CGL due to Leu124Serfs*26, a novel *AGPAT2* frameshift mutation, presenting as early cardiovascular disease. These findings suggest an association between Leu124Serfs*26 and a more aggressive phenotype.

Keywords: Congenital generalized lipodystrophy, *AGPAT2*, Cardiovascular disease



Review

Bone Mineral Density in Congenital Generalized Lipodystrophy: The Role of Bone Marrow Tissue, Adipokines, and Insulin Resistance

Erika Bastos Lima Freire , Catarina Brasil d'Alva, Mayara Ponte Madeira, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima , Ana Paula Dias Rangel Montenegro, Virginia Oliveira Fernandes, Renan Magalhães Montenegro Junior* and Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO) †

Clinical Research Unit, Walter Cantidio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza 60416200, CE, Brazil; erikaendocrinologia@gmail.com (E.B.L.F.); cbdalva@terra.com.br (C.B.d.); mayara.madeira@hotmail.com (M.P.M.); grayceellen@yahoo.com.br (G.E.d.C.P.L.); apdrmontenegro@gmail.com (A.P.D.R.M.); virginiafernande@hotmail.com (V.O.F.)

* Correspondence: renanmmjr@gmail.com; Tel./Fax: +55-85-3366-8600 or +55-85-3366-8619 or +55-85-9994-0909
† on the behalf of consortium Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO).



Citation: Freire, E.B.L.; d'Alva, C.B.; Madeira, M.P.; Lima, G.E.d.C.P.; Montenegro, A.P.D.R.; Fernandes, V.O.; Montenegro Junior, R.M.; Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO). Bone Mineral Density in Congenital Generalized Lipodystrophy: The Role of Bone Marrow Tissue, Adipokines, and Insulin Resistance. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9724. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189724>

Academic Editor: Eusebio Chieffari

Received: 11 June 2021

Abstract Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL) is a rare syndrome characterized by the almost total absence of subcutaneous adipose tissue due to the inability of storing lipid in adipocytes. Patients present generalized lack of subcutaneous fat and normal to low weight. They evolve with severe metabolic disorders, non-alcoholic fatty liver disease, early cardiac abnormalities, and infectious complications. Although low body weight is a known risk factor for osteoporosis, it has been reported that type 1 and 2 CGL have a tendency of high bone mineral density (BMD). In this review, we discuss the role of bone marrow tissue, adipokines, and insulin resistance in the setting of the normal to high BMD of CGL patients. Data bases from Pubmed and LILACS were searched, and 113 articles published until 10 April 2021 were obtained. Of these, 76 were excluded for not covering the review topic. A manual search for additional literature was performed using the bibliographies of the studies located. The elucidation of the mechanisms responsible for the increase in BMD in this unique model of insulin resistance may contribute to the understanding of the interrelationships between bone, muscle, and adipose tissue in a pathophysiological and therapeutic perspective.

Keywords: congenital generalized lipodystrophy; Berardinelli–Seip syndrome; bone; bone mineral density

Early Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Young Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy

This article was published in the following Dove Press journal:
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

Christiane Bezerra Rocha Lberato,^{1,2}
Natália Bizar da Cunha Olegário,^{1,2}
Virgínia Oliveira Fernandes,^{1,3} Ana
Paula Dias Rangel Montenegro,² Grayce
Ellen da Cruz Paiva Lima,^{1,2} Lívia Aline
de Araújo Batista,^{1,2} Lívia
Vasconcelos Martins,^{1,2} Jaquellyne
Gurgel Penaforte-Saboia,^{1,2} Ivan
Lucas Rocha Lberato,² Larissa Ferreira
Lopes,^{1,2} Catarina Brasil d'Alva,^{1,2}
Frederico Luís Braz Furtado,^{1,2}
Ricardo Luiz De Medeiros Lima,⁴ Lucia
Helena Coelho Nóbrega,⁵ Josivan
Gomes Lima,⁴ Renan Magalhães
Montenegro Junior^{1,3}

Brazilian Group for the Study of
Inherited and Acquired
Lipodystrophies (BRAZLIPO)

¹Department of Clinical Medicine, Federal
University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ²Clinical
Research Unit, Walter Cantídio University Hospital,
Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil;
³Department of Community Health, Federal
University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ⁴Department
of Clinical Medicine, Onofre Lopes University
Hospital, Federal University of Rio Grande do
Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

Purpose: Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare autosomal recessive disorder characterized by the absence of functional adipocytes resulting in ectopic lipid storage, metabolic disorders and early cardiovascular disease. Two-dimensional speckle-tracking (2D-STE) allows the detection of early abnormalities in myocardial function. We aimed to evaluate myocardial deformation in a large sample of CGL patients using 2D-STE.

Patients and Methods: A cross-sectional study of 22 patients with CGL and 22 healthy subjects, matched for sex and age, was conducted from 2013 to 2018. All participants had undergone standard conventional echocardiography (ECHO) and 2D-STE. Determination of blood glucose, lipids, insulin, and leptin were performed in all CGL patients.

Results: In the CGL group the mean age was 14.6±10.7 years where 68.2% (n=15) were younger than 18 years old. All the patients had hypoleptinemia, 95.4% (21/22) low HDL-c, 86.4% (19/22) hypertriglyceridemia, 68.2% (15/22) diabetes, 50% (11/22) hepatic steatosis, 41% (9/22) insulin resistance, 41% (9/22) hypercholesterolemia, and 18.2% (4/22) hypertension. ECHO showed that 36.6% (8/22) of CGL patients presented diastolic dysfunction, 31.8% (7/22) left ventricular hypertrophy (LVH), 27.3% (6/22) increased left atrial volume index (LAVI), and 18.2% (4/22) increased left ventricular systolic diameter (LVSD) but normal ejection fraction (EF), whether using 2D-STE, 68.2% (15/22) of CGL patients showed abnormal global longitudinal strain (GLS) (p<0.01), and in almost LV segments. Positive association between abnormal GLS and A1c (r=0.57, p=0.005), glucose (r=0.5, p=0.018) and basal insulin (r=0.69, p=0.024), and negative association with leptin (r=-0.51, p=0.005) were found in these patients.

Conclusion: The 2D-STE revealed precocious left ventricular systolic dysfunction in a young CGL population with normal systolic function by ECHO. Early exposure to common metabolic abnormalities as insulin resistance, hyperglycemia, and hypoleptinemia must be involved in myocardial damage in these patients.

Keywords: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, global longitudinal strain, cardiac function, early detection



Misdiagnosis of Paget's Disease of Bone in a Congenital Generalized Lipodystrophy Patient: Case Report

Erika Bastos Lima Freire^{1,2,3}, Mayara Ponte Madeira^{1,2,3}, Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima^{1,2,4}, Virginia Oliveira Fernandes^{1,2,5}, Lindenberg Barbosa Aguiar⁶, João Paulo Uchoa Fontenele⁷, Ana Paula Dias Rangel Montenegro¹, Thyclara Fontenele Marques⁸, Renan Galvão Ozório², Catarina Brasil d'Alva^{1,2,5} and Renan Magalhães Montenegro Jr.^{1,2,5*} on behalf of Brazilian Group for the Study of Inherited and Acquired Lipodystrophies (BRAZLIPO)

¹Clinical Research Unit, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, ²Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, ³Health Sciences Center, Christus University Center (UNICHRISTUS), Fortaleza, Brazil, ⁴Health Sciences Center, University of Fortaleza, (UNIFOR) Fortaleza, Brazil, ⁵Department of Community Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, ⁶Department of Radiology, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, ⁷Pathology Department, Dr. Cesar Cals de Oliveira General Hospital, Fortaleza, Brazil, ⁸Health Sciences Center, Medical Faculty of Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:

Gudrun Stenback,
Brunel University London,
United Kingdom

Reviewed by:

Ian R. Reid,
The University of Auckland,
New Zealand
Anna Daroszewska,
University of Liverpool,
United Kingdom

*Correspondence:

Renan Magalhães Montenegro Jr.
renanmmjr@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Bone Research,
a section of the journal
Frontiers in Endocrinology

Received: 22 March 2021

Accepted: 07 June 2021

Published: 28 June 2021

Paget's disease of bone (PDB) is a common skeleton disorder in which the diagnosis is suggested by radiological analyses. Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare, but a radiologic differential diagnosis of Paget's disease. Patients present total or almost total lack of subcutaneous adipose tissue, leptin deficiency, and precocious ectopic lipid accumulation, which lead to intense insulin resistance, poorly controlled diabetes mellitus, and hypertriglyceridemia. CGL subtypes 1 and 2 present sclerosis and osteolytic lesions that can resemble "pagetic" lesions. The clinical correlation is, therefore, essential. We report a CGL patient with bone lesions in which the radiographic findings led to a misdiagnosis of PDB. This case report brings awareness to CGL, a life-threatening condition. Its early recognition is essential to avoid clinical complications and premature death. Therefore, it is important to consider CGL as PDB's differential diagnosis, especially in countries with high prevalence of this rare disease, such as Brazil.

Keywords: Berardinelli-Seip syndrome, Paget's Disease of bone, congenital generalized Lipodystrophy patient, Bone, Lipodystrophy, case report



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer review.
They should not be considered conclusive, used to inform clinical practice,
or referenced by the media as validated information.

Identifying congenital generalized lipodystrophy using deep learning- DEEPLIPO

Natália Bitar da Cunha Olegário

Federal University of Ceará

Joel Sotero da Cunha Neto

University of Fortaleza

Paulo Cirillo Souza Barbosa

University of Fortaleza

Plácido Rogério Pinheiro

University of Fortaleza

Pedro Lino Azevêdo Landim

University of Fortaleza

Ana Paula Dias Rangel Montenegro

Federal University of Ceará

Virginia Oliveira Fernandes

Federal University of Ceará

Victor Hugo Costa de Albuquerque

Federal University of Ceará

João Batista Furlan Duarte

University of Fortaleza

Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima

Federal University of Ceará

Renan Magalhães Montenegro Junior (✉ renanmmjr@gmail.com)

Federal University of Ceará

Article

Keywords: Congenital Generalized Lipodystrophy, Screening, Diagnosis, Phenotype, Deep learning

Posted Date: May 26th, 2022

DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1649906/v1>

License: © ⓘ This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

[Read Full License](#)

RESEARCH

Open Access

Reduced gut microbiota diversity in patients with congenital generalized lipodystrophy



Renan Magalhães Montenegro Junior¹, Clarisse Mourão Melo Ponte^{1,2,5*},
Maria Helane Costa Gurgel Castelo^{1,2,5}, Alessandro Conrado de Oliveira Silveira^{2,3}, Virgínia Oliveira Fernandes¹,
Catarina Brasil D'Alva¹, Luiz Felipe Valter Oliveira⁴, Angélica Domingues Hristov², Silviane Praciano Bandeira²,
Grayce Ellen da Cruz Paiva¹ and José Eduardo Levi²

Abstract

Background: Previous studies suggest intestinal dysbiosis is associated with metabolic diseases. However, the causal relationship between them is not fully elucidated. Gut microbiota evaluation of patients with congenital generalized lipodystrophy (CGL), a disease characterized by the absence of subcutaneous adipose tissue, insulin resistance, and diabetes since the first years of life, could provide insights into these relationships.

Methods: A cross-sectional study was conducted with patients with CGL ($n = 17$) and healthy individuals ($n = 17$). The gut microbiome study was performed by sequencing the 16S rRNA gene through High-Throughput Sequencing (BiomeHub Biotechnologies, Brazil).

Results: The median age was 20.0 years old, and 64.7% were female. There was no difference between groups in pubertal stage, BMI, ethnicity, origin (rural or urban), delivery, breastfeeding, caloric intake, macronutrient, or fiber consumption. Lipodystrophic patients presented a lower alpha diversity (Richness index: 54.0 versus 67.5; $p = 0.008$). No differences were observed in the diversity parameters when analyzing the presence of diabetes, its complications, or the CGL subtype.

Conclusion: In this study, we demonstrate for the first time a reduced gut microbiota diversity in individuals with CGL. Dysbiosis was present despite dietary treatment and was also observed in young patients. Our findings allow us to speculate that the loss of intestinal microbiota diversity may be due to metabolic abnormalities present since the first years of life in CGL. Longitudinal studies are needed to confirm these findings, clarifying the possible causal link between dysbiosis and insulin resistance in humans.

Keywords: Gut microbiota, Diabetes, Lipodystrophy



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 Ednézio da Cruz Freire^{1,2,3} · José Edvar Monteiro Júnior⁴ · Daniel Pascoalino Pinheiro⁵ · Grayce Ellen da Cruz Paiva Lima^{1,2,3,6} · Camila Lopes do Amaral^{1,2,3} · Victor Rezende Veras^{1,2} · Mayara Ponte Madeira^{1,2,3,7} · Erika Bastos Lima Freire^{1,2,3,7} · Renan Galvão Ozório^{1,2} · Virgínia Oliveira Fernandes^{1,2,3,8} · Ana Paula Dias Rangel Montenegro¹ · Raquel Carvalho Montenegro² · Jeová Keny Baima Colares³ · Renan Magalhães Montenegro Júnior^{1,2,3,8}

Received: 30 July 2022 / Accepted: 30 September 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 (DPP₄) used to treat type-II diabetes, as an agent to block and inhibit the activity of two proteases, 3CL^{pro} and PL^{pro}, 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^{pro} and PL^{pro} 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^{pro} ($\Delta G = -7.8 \text{ kcal mol}^{-1}$), when compared to PL^{pro} ($\Delta G = -7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). 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 · iDPP₄ · Sitagliptin · 3CL^{pro} · PL^{pro} · Anti-SARS-CoV-2