

UFRJ



**Universidade Federal
do Rio de Janeiro**

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Centro de Ciências da Saúde

Faculdade de Medicina

Disciplina de Nutrologia

CYNTHIA MELISSA VALERIO

**ESTUDO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL COM DENSITOMETRIA POR
DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DEXA) EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA FAMILIAR**

Rio de Janeiro

2009

i

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ESTUDO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL COM DENSITOMETRIA POR
DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DEXA) EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA FAMILIAR**

CYNTHIA MELISSA VALERIO

Tese submetida ao corpo docente da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários para conclusão de mestrado em Medicina (Clínica Médica), área
de concentração em Nutrologia.

Orientador principal:

Professor José Egidio Paulo de Oliveira

Orientadores:

Professor Amélio F. Godoy-Matos

Professora Lenita Zajdenverg

Universidade Federal do Rio de Janeiro

2009

**ESTUDO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL COM DENSITOMETRIA POR
DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DEXA) EM PACIENTES COM
LIPODISTROFIA FAMILIAR**

CYNTHIA MELISSA VALERIO

Orientadores:

Prof. José Egidio Paulo de Oliveira

Professor Amélio F. Godoy-Matos

Professora Lenita Zajdenverg

Tese submetida ao corpo docente da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários para conclusão de mestrado em Medicina (Clínica Médica), área
de concentração em Nutrologia.

Banca Examinadora:

Profa Cláudia Regina Lopes Cardoso (Presidente)

Valéria Bender Braulio

Maria Lúcia Fleiuss Farias

Suplentes:

Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Melanie Rodacki

Valerio, Cynthia Melissa

Estudo da composição corporal com densitometria por dupla emissão de raios-x (dexa) em pacientes com lipodistrofia familiar/ Cynthia Melissa Valerio. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2009.

108 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: José Egidio Paulo de Oliveira, Amélio F. Godoy - Matos e Lenita Zajdenverg

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Clínica Médica, 2009.

Referências bibliográficas: f. 90-98

1. Lipodistrofia - genética. 2. Densitometria - métodos. 3. Composição corporal. 4. Estudos de casos e controles. 5. Nutrologia - Tese. I. Oliveira, José Egidio Paulo de II. Godoy-Matos, Amélio F. III. Zajdenverg, Lenita. IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Clínica Médica. V. Título.

RESUMO

As lipodistrofias familiares são um grupo clinicamente heterogêneo de doenças cuja característica principal é perda seletiva ou total de tecido adiposo. Os pacientes afetados são predispostos à resistência à insulina e suas complicações metabólicas. Muitas vezes o diagnóstico é feito de forma tardia, com as complicações cardiovasculares já estabelecidas. Até que os estudos de biologia molecular estejam disponíveis na prática clínica diária, as alterações metabólicas e o padrão de perda de gordura são os únicos parâmetros que podem levar o clínico a considerar o diagnóstico. Até o momento, poucos estudos compararam a distribuição de gordura corporal das lipodistrofias familiares com indivíduos controle.

O objetivo deste estudo foi avaliar a composição corporal através da Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X (DEXA) de pacientes com lipodistrofia familiar (LF) e indivíduos controle e comparar achados densitométricos, perfil lipídico e marcadores de inflamação dos dois grupos.

Foram selecionadas 15 pacientes com quadro clínico de LF e 14 pacientes sem o fenótipo pareadas quanto ao índice de massa corporal, sexo e idade. Entre as 15 pacientes incluídas, 2 apresentavam fenótipo de Lipodistrofia Congênita Generalizada e 7 confirmaram o diagnóstico de Lipodistrofia Familiar Parcial de Dunnigan (LFPD2) através de biologia molecular. Outras 5 pacientes descartaram a mutação LMNA e uma aguarda o resultado da análise.

Neste estudo, a avaliação da distribuição de gordura através da DEXA forneceu subsídios para realização do diagnóstico fenotípico de LF, especialmente da LFPD2, uma vez que 7 das 15 pacientes incluídas demonstraram mutação LMNA. A análise comparativa dos achados densitométricos demonstrou que a razão entre o percentual de gordura troncular e o de membros inferiores, representado pelo índice *fat mass ratio* (FMR) $\geq 1,10$, é o valor de melhor acurácia no diagnóstico de LF. Além disso, o FMR foi a única variável com efeito independente sobre os níveis de triglicédeos. Os resultados obtidos reforçam que a característica essencial em lipodistrofias é a ausência de gordura periférica.

Palavras-chave: Lipodistrofia familiar. Densitometria. Composição Corporal

ABSTRACT

Familial lipodystrophies are a clinically heterogeneous group of disorders characterized by variable loss of adipose tissue. Affected patients are predisposed to insulin resistance and metabolic complications. Usually the diagnosis is achieved so late that cardiovascular disease is already established. Until genetic studies become available for clinical practice, metabolic features and the pattern of adipose tissue loss are the only parameters that should lead clinicians to consider the diagnosis. To date few studies have compared regional body fat distribution in familial lipodystrophies and control subjects.

The objective of this observational case-control study was to evaluate the body composition by dual energy X-ray absorciometry (DEXA) in patients with familial lipodystrophy (FL) and control subjects, comparing DEXA measurements, lipid profile and inflammatory markers of the two groups.

There were 15 patients selected with clinical features of FL, and 14 patients without the phenotype matched on the body mass index, sex and age. Among the 15 patients included, 2 showed phenotype of Congenital Generalized Lipodystrophy and 7 confirmed diagnosis of Familial Partial Lipodystrophy of Dunnigan (FPLD2) on genetic study. The 5 remaining women that underwent molecular biology studies showed no mutations in the LMNA gene and 1 is waiting the outcome of the analysis.

In this study, the assessment of body fat distribution with DEXA permitted the recognition of phenotypic diagnosis of FL, particularly LFPD2, once 7 out 15 exhibited LMNA mutation. Comparative analysis showed that the ratio between trunk fat and lower limbs fat mass, represented by fat mass ratio (FMR) ≥ 1.10 , improved accuracy for the diagnosis of FL. Furthermore, FMR was an independent determinant only of triglycerides after adjustment for the other DEXA parameters. These findings support that the essential characteristic of Familial Lipodystrophies is the absence of peripheral adipose tissue.

Key Words: • Body Composition • Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

•Familial Lipodystrophy

Lista de Ilustrações

FIGURA 1	Via de biossíntese dos triglicerídeos e glicerofosfolídeos no tecido adiposo.....	13
FIGURA 2	Esquema de formação da gotícula lipídica no interior do adipócito.....	14
FIGURA 3	Esquema do papel do <i>CAV1</i> no interior do adipócito.....	16
FIGURA 4	Fluxograma de formação do grupo em estudo.....	45
FIGURA 5	Padrões andróide e ginecóide de distribuição de gordura.....	57
FIGURA 6	Fluxograma dos resultados de estudo genético do grupo de casos.....	60
FIGURA 7	Percentuais de gordura troncular e de membros inferiores nos grupos Lipodistrofia Familiar e Controle	64
FIGURA 8	Comparação dos padrões andróide e ginecóide de distribuição da gordura nos Lipodistrofia Familiar e Controle.....	64
FIGURA 9	Gráfico do índice <i>Fat Mass Ratio</i> nos grupos Lipodistrofia Familiar e Controle.....	66
FIGURA 10	Percentuais de gordura troncular e de membros inferiores nos grupos LFPD2 e controle.....	69
FIGURA 11	Gráfico do índice <i>Fat Mass Ratio</i> no grupo LFPD2.....	69

Lista de Tabelas

TABELA 2.1 Critérios Diagnósticos das Lipodistrofias Adquiridas.....	10
TABELA 2.2 Características das Lipodistrofias Familiares Parciais.....	27
TABELA 4.1 Características clínicas e metabólicas das Lipodistrofias Familiares	43
TABELA 4.2 Diagnóstico de dislipidemia relacionada à RI.....	53
TABELA 5.1 Características clínicas e metabólicas das pacientes com lipodistrofia familiar.....	59
TABELA 5.2 Características clínicas, fenotípicas e genotípicas dos pacientes com lipodistrofia familiar.....	61
TABELA 5.3 Análise das variáveis numéricas antropométricas e densitométricas dos grupos Lipodistrofia Familiar e Controle.....	65
TABELA 5.4 Medidas de acurácia do índice FMR $\geq 1,10$ para LF.....	65
TABELA 5.5 Análise das variáveis numéricas antropométricas e densitométricas dos grupos LFPD2 e controle.....	68
TABELA 5.6 Correlação de Spearman entre as variáveis laboratoriais e densitométricas no grupo Lipodistrofia Familiar.....	71
TABELA 5.7 Resultado da Análise de Regressão Múltipla	72

Lista de Abreviaturas

AGPAT2	- Gene que codifica a enzima <i>1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2</i>
ADP	- Air-displacement plethysmography
AKT2	- Gene codificador da proteína quinase B ou do <i>v-AKT murine thymoma oncogen homolog 2</i>
AZT	- Zidovudina
BIA	- Bioimpedância Elétrica
BSCL2	Gene codificador da seipina
C	- Cisteína
CAV1	Gene codificador da caveolina 1
DAC	- Doença Arterial Coronariana
d4T	- Lamivudina
DEXA	- Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X
DM2	- Diabetes Mellitus tipo 2
DMA	Displasia Mandibuloacral
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	- Tetra-acetatoetilenodiamida
FRAM	Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection
FMR	- <i>Fat Mass Ratio</i>
H	Histidina
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	- High Density Lipoprotein / Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	- Human Immunodeficiency Virus / Vírus da Imunodeficiência Humana
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
IMC	- Índice de Massa Corporal
ITRN	- Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
IP	- Inibidores da Protease

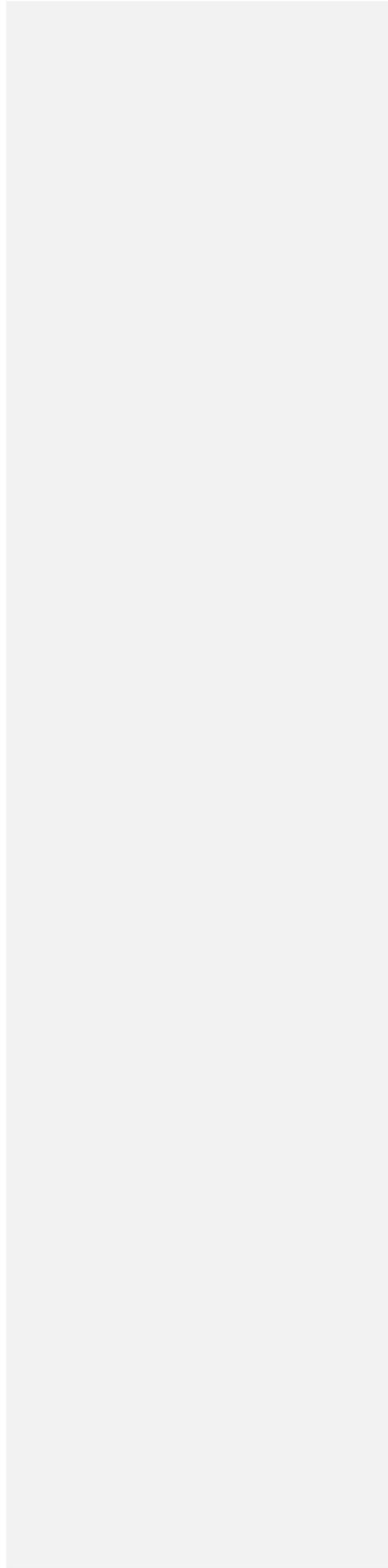
L	- Leucina
LCDSG	HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group
LCG	- Lipodistrofia Congênita Generalizada
LDL	Low Density Lipoprotein / Lipoproteína de Baixa Densidade
LF	Lipodistrofia Familiar
LFP	- Lipodistrofia Familiar Parcial
LFPD1	- Lipodistrofia Familiar Parcial Variedade Kobberling
LFPD2	- Lipodistrofia Familiar Parcial Variedade Dunnigan
LFPD3	- Lipodistrofia Familiar Parcial Associada à Mutações do PPAR- γ
LGA	- Lipodistrofia Generalizada Adquirida
<i>LMNA</i>	- Gene codificador das laminas A / C
<i>LMNB2</i>	- Gene que codifica a proteína nuclear lamina B2
LPA	- Lipodistrofia Parcial Adquirida
M	- Metionina
P	- Prolina
P.C.R.	- Reação em Cadeia de Polimerase
PCR	- Proteína C Reativa
PH	- Pesagem Hidrostática
PPAR- γ	- Receptor ativador do proliferador do peroxisoma γ
<i>PPARG</i>	Gene do receptor ativador do proliferador do peroxisoma γ
Q	- Guanina
R	- Arginina
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RE	Retículo Endoplasmático
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
<i>SREBP1</i>	- <i>Sterol-regulator element-binding protein 1</i>
TC	- Tomografia Computadorizada

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOTG	- Teste Oral de Tolerância à Glicose
V	- Valina
W	- Triptofano
Y	- Tirosina
<i>ZMPSTE24</i>	Gene que codifica a enzima zinco metaloproteinase

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1	Classificação das Lipodistrofias	4
2.1.1	Lipodistrofias Adquiridas.....	4
2.1.1.1	Lipodistrofias em pacientes em tratamento com antiretrovirais.....	4
2.1.1.2	Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) ou Síndrome de Barraquer Simons.....	7
2.1.1.3	Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA) ou Síndrome de Lawrence.....	8
2.1.2	Lipodistrofia congênitas.....	11
2.1.2.1	Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG) ou Síndrome de Berardinelli-Seip.....	11
2.1.2.2	Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP).....	17
	Lipodistrofia Familiar Parcial: Variedade Kobberling (LFPD tipo 1).....	18
	Lipodistrofia Familiar Parcial: Variedade Dunnigan (LFPD tipo 2).....	19
	Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP) associada com mutações do PPAR- γ (LFPD tipo 3).....	23
	Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP) Variedade Mandíbulo-Acral.....	25
2.1.2.3	Outros tipos.....	28
	Síndrome SHORT.....	28
	Síndromes Progeróides.....	28
2.2	Métodos de Avaliação da Composição Corporal	29
	Antropometria.....	30
	Bioimpedância (BIA).....	33
	Pesagem Hidrostática (PH).....	34
	Pletismografia.....	34
	Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X (DEXA).....	35
	Tomografia Computadorizada (TC).....	38
	Ressonância Nuclear Magnética (RNM).....	39

3	OBJETIVOS	41
4	PACIENTES E MÉTODOS	42
5	RESULTADOS	59
5.1	Características do grupo com lipodistrofia familiar (LF).....	59
5.2	Análise estatística do grupo com lipodistrofia familiar (LF).....	62
5.3	Análise estatística do grupo com lipodistrofia familiar variedade Dunnigan (LPFD2).....	66
5.4	Análises de correlação.....	70
5.5	Análise de regressão linear múltipla.....	72
6	DISCUSSÃO	73
6.1	Características do grupo com lipodistrofia familiar (LF).....	73
6.2	Análise do grupo com lipodistrofia familiar (LF).....	76
6.3	Análise do subgrupo com lipodistrofia familiar variedade Dunnigan (LPFD2).....	79
6.4	Análises de correlação e regressão linear.....	80
7	CONCLUSÃO	83
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
9	ANEXOS	93



1 INTRODUÇÃO

As lipodistrofias fazem parte de um grupo clinicamente heterogêneo de doenças hereditárias ou adquiridas caracterizadas pela perda seletiva ou total de tecido adiposo. Alguns pacientes afetados são predispostos tanto à resistência à insulina como ao desenvolvimento de doenças correlatas, como obesidade visceral, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM2), dislipidemia, doença arterial coronariana (DAC), esteatohepatite e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (1).

Os mecanismos moleculares de resistência insulínica e complicações metabólicas nos pacientes com lipodistrofia, especialmente nas formas hereditárias, não estão claramente estabelecidos. Muitas formas clínicas ainda não tiveram sua mutação identificada e, entre aquelas já descritas, não se sabe ao certo a penetrância na população geral. Por ser de diagnóstico essencialmente clínico, estas doenças consideradas raras e pouco conhecidas pela maioria dos médicos podem passar despercebidas na prática clínica diária. Acredita-se que muitos pacientes com diabetes ou dislipidemia, notadamente aqueles com peso normal ou leve excesso de peso, possam ter uma forma atípica de lipodistrofia parcial. Ainda mais, alguns indivíduos obesos com acúmulo de tecido adiposo predominantemente abdominal e escassez de gordura periférica, podem também corresponder a formas parciais de lipodistrofias com fenótipo menos aparente.

A caracterização do tipo de lipodistrofia e a intensidade do quadro clínico dependem basicamente da localização e do grau de perda do tecido adiposo. Muitas vezes o diagnóstico é feito de forma tardia, com as complicações

cardiovasculares já completamente estabelecidas. O conhecimento de novos métodos diagnósticos, especialmente para avaliação da distribuição de gordura corporal, se mostra de grande importância para uma abordagem mais precoce destes pacientes.

A Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X (DEXA) é descrita como uma das técnicas mais adequadas na análise de composição corporal, e vem sendo amplamente utilizada tanto em pesquisas quanto na prática clínica diária (2,3). Além da ótima acurácia e baixo custo, possui várias vantagens em relação aos outros métodos. Entre os recursos diagnósticos disponíveis, é o único que avalia diretamente todos os compartimentos corporais, sem inferir dados a partir da medida de apenas um compartimento, e possui boa reprodutibilidade (4). Oferece a vantagem adicional de determinação da composição corporal regional, permitindo o estudo particularizado de braços, pernas, tronco e abdome.

No tocante as lipodistrofias, existem cada vez mais séries descritas que, em sua maior parte, fazem referência ao uso de DEXA para diagnóstico de lipodistrofia secundária ao uso de antiretrovirais em pacientes contaminados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV/ Human Immunodeficiency Virus) (4,5).

Bonnet e cols (5) propuseram um índice, determinado pela razão entre o percentual de gordura troncular e o de gordura em membros inferiores (FMR / *fat mass ratio*) encontrados na densitometria. Estes autores encontraram um valor de FMR significativamente maior no grupo em uso de terapia antiretroviral em relação aos controles, determinando um valor de corte do

FMR= 1.3 ± 0.2 . O cálculo deste índice permitiria um diagnóstico mais precoce da lipodistrofia nestes pacientes.

Em 2007, um trabalho realizado por nosso grupo (6) comparou os achados densitométricos de composição corporal em cinco pacientes com diferentes tipos de lipodistrofia não relacionadas ao tratamento com antiretrovirais. Demonstrou-se um valor mínimo de FMR de 1.8 entre os casos diagnosticados como Lipodistrofia Familiar Parcial Variedade Dunnigan (LFPD2) e de 0,84 na forma parcial adquirida. Estes achados apontam a DEXA como um exame a ser utilizado não só para o diagnóstico das lipodistrofias parciais, como também para a distinção dos diferentes subtipos.

Vários estudos publicados na literatura apontam a DEXA como um método eficaz para avaliação de distribuição de gordura corporal (7,8,9). Em lipodistrofias, especialmente aquelas não relacionadas ao tratamento com antiretrovirais, existem poucas séries descritas (5,6). Faltam estudos controlados, com maior número de pacientes, que comprovem a validade deste método em pacientes com formas diversas de lipodistrofias.

JUSTIFICATIVA:

O trabalho aqui proposto é um dos primeiros a realizar avaliação por DEXA em pacientes com diferentes tipos de lipodistrofia parcial e generalizada, não relacionada ao uso de antiretrovirais, comparando-os com indivíduos saudáveis como controles. Nestas condições, seria possível estabelecer valores de referência para o diagnóstico precoce e, ainda mais, apresentar a DEXA como recurso adicional para abordagem adequada dos pacientes afetados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Classificação das lipodistrofias

As lipodistrofias podem ser adquiridas ou congênitas, parciais ou generalizadas. Podem ser classificadas da seguinte forma (10,11):

- Lipodistrofias adquiridas:
 - em pacientes em tratamento com antiretrovirais,
 - forma parcial adquirida ou Síndrome de Barraquer-Simons
 - forma generalizada adquirida ou Síndrome de Lawrence
- Lipodistrofias congênitas:
 - forma generalizada ou Síndrome de Berardinelli-Seip
 - formas parciais: tipo Kobberling (LFPD1), tipo Dunnigan (LFPD2), associada à mutação do gene do receptor ativador do proliferador do peroxissoma gama (*PPAR- γ* / *peroxisome proliferator activator receptor*) (LFPD3) e a variedade mandibuloacral
 - outros tipos: Síndrome SHORT e síndromes progeróides

2.1.1 Lipodistrofias adquiridas

2.1.1.1 Lipodistrofias em pacientes em tratamento com antiretrovirais:

Caracterizada pela perda seletiva de tecido subcutâneo em face, braços e pernas, a síndrome lipodistrófica associada ao uso de antiretrovirais, especialmente relacionada ao uso de inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), tem sido amplamente descrita. Aproximadamente 50% dos pacientes em tratamento

com tais medicamentos por mais de um ano irão desenvolvê-la. Em vista do aumento da sobrevivência dos pacientes infectados pelo HIV, a doença cardiovascular vem se tornando cada vez mais prevalente, e já se estabelece como uma das maiores causas de mortalidade nesta população (12).

A síndrome lipodistrófica relacionada ao uso de antiretrovirais cursa com hipertrigliceridemia e resistência à insulina. Pode haver deposição excessiva de tecido adiposo na região dorso-cervical, pescoço, abdome e tronco, contribuindo para um aspecto semelhante aos pacientes portadores de hipercortisolismo, significativamente relacionado à síndrome metabólica (13). Alguns resultados de estudos clínicos recentes sugerem que os ITRN seriam responsáveis principalmente pela lipotrofia periférica, enquanto os IP aumentariam a severidade da lipodistrofia e favoreceriam o aparecimento das desordens metabólicas (13,14)

As bases moleculares envolvidas na patogênese da lipodistrofia relacionada ao uso de antiretrovirais ainda não são totalmente conhecidas, mas estudos in-vitro demonstraram que alguns IP causam alteração da expressão de fatores de transcrição envolvidos na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos (*SREBP1/ sterol-regulatory element-binding protein 1c*). Este efeito poderia resultar da formação de uma lâmina nuclear alterada, ocorrido pela transformação incompleta da pré-lamina A em lamina A, sendo um dos fatores contribuintes do fenótipo de envelhecimento precoce nestes pacientes (14). Os ITRN, especialmente os análogos de timidina como a zidovudina (AZT) e a lamivudina (d4T) podem alterar funções mitocondriais e, apesar de não afetarem a diferenciação dos adipócitos, podem alterar seu conteúdo lipídico. Além disso, tanto os IP quanto os ITRN podem alterar a expressão e

secreção de algumas adipocinas: por exemplo, aumentam a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF α) e diminuem a adiponectina (15).

A prevalência de lipodistrofia em pacientes infectados pelo HIV pode variar amplamente, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados (20 a 80%).

Em 2003, uma definição de caso foi proposta e validada pelo Grupo de Estudos de Definição de Caso da Lipodistrofia no HIV (*LCDSG / HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group*) em um estudo multicêntrico que avaliou dados clínicos, metabólicos e de composição corporal de 417 pacientes infectados pelo HIV em uso de antiretrovirais e 371 controles (16). Após análise de regressão logística dos dados obtidos, 10 variáveis foram identificadas para composição de um escore de diagnóstico e gravidade da lipodistrofia. Os parâmetros clínicos e demográficos incluídos foram sexo, idade, duração da infecção pelo HIV, estágio clínico da doença e relação da circunferência cintura/quadril. Entre os exames laboratoriais, os valores de anion gap e HDL-colesterol (HDL-c / *High Density Lipoprotein*) foram as únicas variáveis utilizadas. Os parâmetros determinados por exames de imagem (DEXA e Tomografia Computadorizada) foram: gordura de membros inferiores, relação de gordura tronco/ membros e relação entre gordura intra-abdominal e subcutânea. Ao utilizar a definição de caso proposta, os níveis de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de lipodistrofia foram de 79% e 80%, respectivamente.

2.1.1.2 Lipodistrofia Parcial Adquirida (LPA) ou Síndrome de Barraquer Simons

Originalmente descrita por Mitchell, Barraquer e Simons (17), era a mais comum das causas adquiridas antes da identificação da lipo¹distrofia em pessoas infectadas pelo HIV. Sua prevalência é considerada rara e aproximadamente 250 pacientes de vários grupos étnicos foram descritos, com as mulheres sendo afetadas quatro vezes mais do que os homens (18).

Misra e cols propuseram como critério diagnóstico essencial a perda gradual e simétrica de gordura afetando a face, pescoço, braços, tórax e abdômen superior numa distribuição céfalo-caudal (19). Os membros inferiores são poupados e o excesso de gordura pode ser depositado em quadris e pernas, particularmente nas mulheres.

A resistência à insulina e suas complicações são pouco frequentes nesta síndrome, provavelmente porque estes pacientes mantêm a presença da gordura periférica e níveis normais de adiponectina, uma vez que esta adipocina é secretada preferencialmente pelo tecido adiposo periférico. Vários estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de adiponectina e a sensibilidade à insulina (20).

A maior parte dos pacientes com lipodistrofia parcial adquirida tipo Barraquer-Simons apresenta baixos níveis de C3 sérico (até 83% dos casos), sugerindo uma base auto-imune para a perda do tecido adiposo. Outros fatores do complemento são normais, o que sugere ativação pela via alternativa. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem glomerulonefrite mesangiocapilar (do tipo membrano-proliferativa), que

¹

geralmente é diagnosticada pelo menos após oito anos do início da lipodistrofia. Outras doenças autoimunes incluindo lúpus eritematoso sistêmico e dermatose juvenil são encontradas em parte destes pacientes (21). Permanece não estabelecido, entretanto, porque o tecido adiposo nas pernas é poupado e também se a automunidade é deflagrada por infecções virais ou outras.

Recentemente, um componente de susceptibilidade genética para a LPA foi proposto após o estudo de nove casos não aparentados com técnicas de biologia molecular (22). Em quatro deles, foram localizadas mutações no gene que codifica a proteína nuclear lamina B2, o *LMNB2*. Quando comparados a uma amostra de 1100 indivíduos de um grupo controle, o risco relativo de desenvolver LPA foi de 110 para os pacientes carreadores das mutações (95% IC, 36-271, $p < 0,0001$) Como as mutações encontradas eram de sítios diferentes, e se repetiram apenas em dois dos quatro pacientes, faltam estudos que comprovem a base genética da etiopatogenia da síndrome.

2.1.1.3 Lipodistrofia Generalizada Adquirida (LGA) ou Síndrome de Lawrence

A LGA foi relatada em aproximadamente 80 pacientes, tendo sido inicialmente descrita por Ziegler e, subsequentemente, por Lawrence, depois de achados de autópsia em uma mulher de 26 anos (23). Este último autor propôs cinco grandes critérios diagnósticos: ausência generalizada de gordura corporal, diabetes mellitus com resistência à insulina, ausência de

cetose, presença de elevada taxa metabólica basal e severa hiperlipidemia com hepatomegalia.

Estes critérios, entretanto, falham em diferenciar as formas congênitas das adquiridas. Esta distinção se faz basicamente pela idade de início da lipodistrofia e pelo padrão de hereditariedade observado nas formas congênitas. Na forma adquirida, a perda de gordura ocorre tipicamente durante a infância e adolescência, enquanto na forma congênita a manifestação do fenótipo ocorre desde o nascimento. A perda de tecido adiposo ocorre inicialmente na face, tronco, braços e pernas, acometendo inclusive regiões palmar e plantar. A gordura retroorbital e da medula óssea são preservadas, e o grau de perda da gordura intra-abdominal é variável. As veias superficiais e a musculatura tornam-se bastante proeminentes, e achados como acantose nigricans e esteatose hepática são comuns (24). Os níveis séricos de leptina e adiponectina são extremamente baixos (25). Nas fases iniciais da LGA a inflamação de nódulos subcutâneos e paniculite são encontrados em aproximadamente 25% dos pacientes. No exame histopatológico destas lesões encontra-se infiltração do tecido adiposo com histiócitos, linfócitos e células gigantes multinucleadas, junto com reação granulomatosa (26). Essas lesões regredem e são substituídas por locais de perda de gordura subcutânea. Subseqüentemente a perda de gordura se torna difusa, evoluindo para a lipoatrofia generalizada. Até o momento, diferente das formas parciais generalizadas, nenhum componente de susceptibilidade genética foi identificado na síndrome.

A Tabela 2.1 apresenta os critérios diagnósticos sugeridos por Garg (18) para as lipodistrofias adquiridas relacionadas ao fenômeno de auto-imunidade.

TABELA 2.1 Critérios Diagnósticos das Lipodistrofias Adquiridas - adaptado de Garg A, 2000 (18)

<i>Tipo de Lipodistrofia</i>	<i>Critérios Diagnósticos</i>
Formas Generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência generalizada de gordura corporal e pseudo-hipertrofia muscular generalizada observada na infância, com exame físico normal ao nascimento (critério essencial) • Perda de gordura subcutânea em regiões palmo-plantares • Nódulos subcutâneos (paniculite) precedendo o aparecimento da lipodistrofia • Presença de outras doenças auto-imunes • Glicemia de jejum alterada ou DM2 com hiperinsulinemia • Hipertrigliceridemia com HDL colesterol baixo
Formas Parciais	<ul style="list-style-type: none"> • Perda gradual de tecido adiposo subcutâneo em face, pescoço, tronco e membros superiores, observada durante a infância ou adolescência, com exame físico normal ao nascimento (critério essencial) • Acúmulo preferencial de gordura em quadril e membros inferiores • Presença de outras doenças auto-imunes • Baixos níveis de complemento (C3) e presença de imunoglobulina (fator nefrítico C3) • Proteinúria ou glomerulonefrite mesangio-capilar comprovada por biópsia • Glicemia de jejum alterada ou DM2 com hiperinsulinemia • Hipertrigliceridemia com HDL colesterol baixo

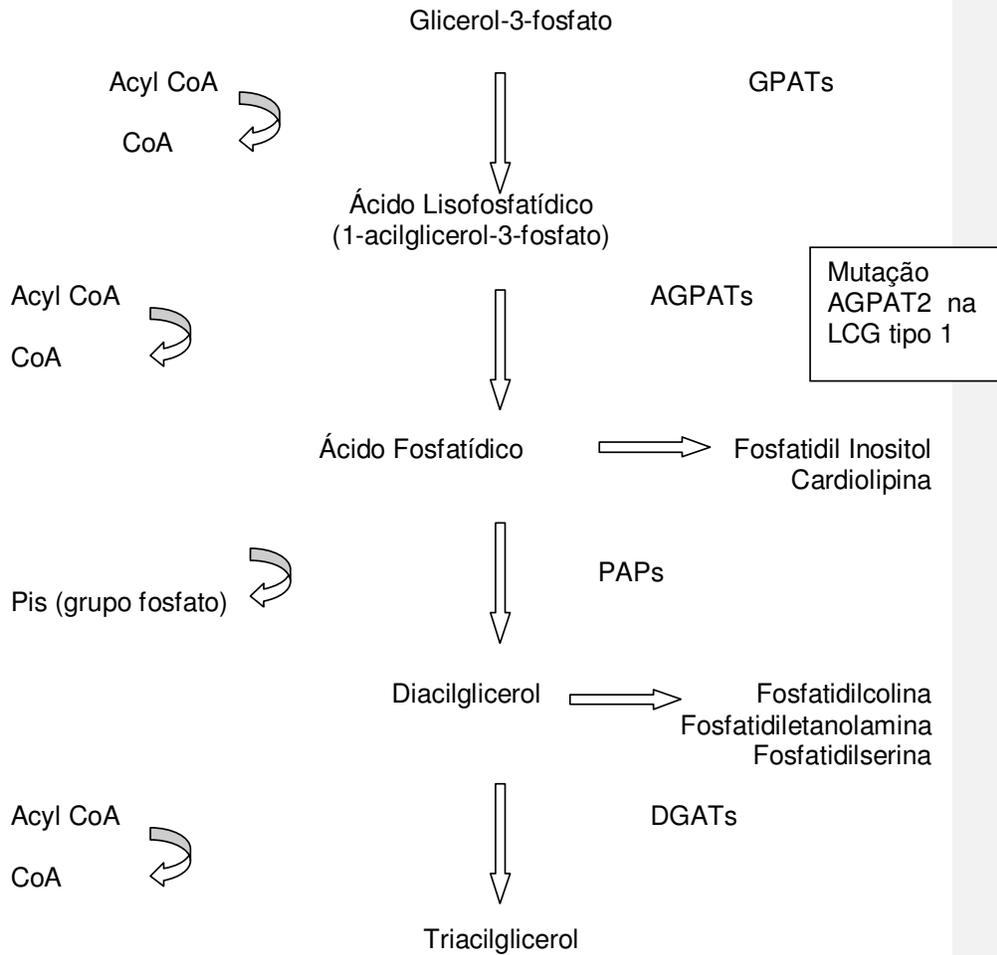
2.1.2 Lipodistrofias Congênitas

2.1.2.1 Lipodistrofia Congênita Generalizada (LCG) ou Síndrome de Berardinelli-Seip

A LCG, originalmente descrita por Berardinelli (27) e Seip, é uma desordem autossômica recessiva extremamente rara. O achado principal é a ausência quase completa de tecido adiposo e o aspecto de pseudo-hipertrofia muscular generalizado facilmente reconhecido ao nascimento. As características clínicas incluem quadro severo de resistência à insulina, acantose nigricans, hipertrigliceridemia e diabetes mellitus de início na infância. Já nos primeiros anos de vida, ocorre crescimento linear com avanço da idade óssea e aumento do apetite. Pode ocorrer hepatomegalia conseqüente à infiltração gordurosa no fígado e é comum a evolução para cirrose e esplenomegalia (28). Evolutivamente, desde a infância já estão presentes graus severos de hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, inclusive com risco de pancreatite aguda recorrente. O aspecto da mandíbula, mãos e pés pode dar aos indivíduos afetados uma aparência acromegálica. Após a puberdade, clitoromegalia e síndrome dos ovários policísticos podem estar presentes em meninas e múltiplas lesões líticas focais se desenvolvem no osso apendicular. Ainda durante a adolescência ocorre o aparecimento de diabetes mellitus resistente à cetose. A ausência de cetoacidose é característica nestes pacientes e se deve à ausência de tecido gorduroso subcutâneo, substrato essencial para a cetogênese (29).

Em sua patogênese, foram reportadas mutações em dois genes que seriam responsáveis pela maior parte dos casos. O primeiro, o gene *AGPAT2*, localiza-se no cromossomo 9q34 e codifica a *1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2*, enzima localizada no retículo endoplasmático do adipócito e responsável pela síntese de ácido fosfatídico a partir do ácido lisofosfatídico na via de síntese dos triglicerídeos e glicerofosfolipídeos (figura 1) (11). A lipoatrofia, caracterizada como LCG tipo 1, poderia resultar tanto da perda da capacidade de síntese de triglicerídeos nas gotículas de lipídeos intra-adipócitos quanto da formação de adipócitos disfuncionais, resultantes da falta dos fosfolipídeos necessários para a formação da membrana celular e outras organelas (figura 2). O segundo gene é o *BSCL2*, localizado no cromossomo 11q13 e codificador da seipina, uma proteína expressa na maior parte dos tecidos humanos, especialmente os de origem testicular e neuronal, além do tecido adiposo (14). O defeito neste caso resultaria na formação de uma proteína disfuncional, entretanto, os mecanismos exatos causadores da lipodistrofia (LCG tipo 2) permanecem não esclarecidos. Na avaliação da distribuição de gordura corporal, algumas diferenças entre a LCG tipos 1 e 2 são observadas. Na LCG tipo 2 ocorre diminuição do tecido adiposo com função mecânica, como nas regiões palmo-plantares, órbitas, couro cabeludo e região periarticular. Na LCG tipo 1 a gordura dessas regiões se encontra preservada (30). Além do grau mais severo de lipodistrofia, os pacientes com LCG tipo 2 possuem maior prevalência de déficits cognitivos e cardiomiopatia hipertrófica.

FIGURA 1 Via de biossíntese dos triglicerídeos e glicerofosfolípidos no tecido adiposo - adaptado de Garg A e Agarwal AK, 2009 (11)



Legenda:

Acyl CoA= acetil coenzima A

GPATs= glicerol-3-fosfato aciltransferases

AGPATs= 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferases

PAPs= fosfatases do ácido fosfatídico

DGATs= diacilglicerol aciltransferases

Pis= radicais de fosfato

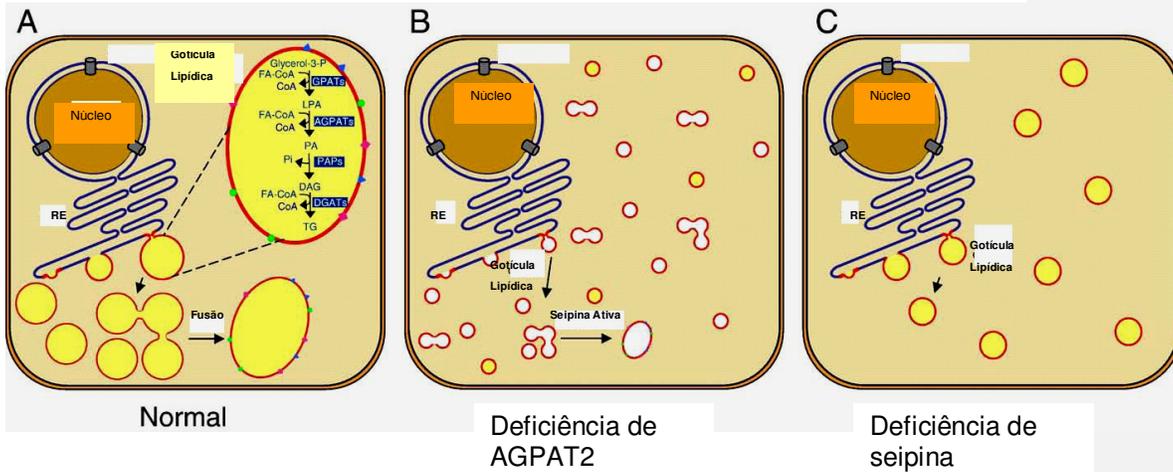


FIGURA 2 Esquema da formação da gotícula lipídica no interior do adipócito - adaptado de Garg A e Agarwal AK, 2009 (11)

O **painel A** demonstra a formação progressiva da gotícula de lipídeo no retículo endoplasmático e as enzimas envolvidas no processo de síntese dos triglicerídeos (TG) em células normais. As gotículas menores se fundem em grandes gotículas.

O **painel B** demonstra a síntese reduzida de TG devido à deficiência de uma das enzimas chave, AGPAT2, observada em pacientes com LCG tipo 1. A fusão de gotículas lipídicas ainda ocorre, mas em taxa consideravelmente menor. É como se as gotículas formadas fossem totalmente destituídas de TG (mostradas em branco), ou uma mínima síntese de TG ocorresse utilizando outras isoformas da AGPAT.

O **painel C** demonstra a perda de expressão celular da seipina, observada em pacientes com LCG tipo 2. Nestes pacientes, a fusão de gotículas lipídicas não ocorre, entretanto, a síntese de TG continua resultando na formação de diversas gotículas pequenas.

Os dois tipos de genótipo predominantes da Síndrome de Berardinelli-Seip foram descritos em diferentes regiões do Brasil e, em ambos os núcleos familiares estudados (regiões sudeste e nordeste) havia história de consanguinidade (31). Os casamentos consanguíneos são mais comuns em populações de baixa renda e aumentam a probabilidade de passagem da mutação entre as gerações, o que explica a heterogeneidade do quadro e a quantidade relativamente grande de casos encontrados no Brasil. A

heterogeneidade genética nos pacientes com LCG é acompanhada por grande variabilidade fenotípica (32).

Por último, estudos moleculares recentes demonstraram uma mutação *nonsense* em homozigose num terceiro gene, codificador da caveolina 1 (*CAV1*). O caso foi descrito em uma paciente brasileira de 20 anos com critérios diagnósticos para LCG e que, apesar da história familiar de consangüinidade (pais eram primos de primeiro grau), não apresentava outros membros da família afetados (33). A caveolina 1 é uma proteína componente de grandes invaginações das membranas plasmáticas denominadas *caveolae*. É a maior proteína ligadora de ácidos graxos presente na membrana dos adipócitos e possui, entre outras funções, a capacidade de translocação para gotículas de lipídeos em resposta ao aumento dos níveis de ácidos graxos livres (34). Na presença da mutação *CAV1*, o transporte e estocagem de triglicérides e ácidos graxos livres através da membrana dos adipócitos é diretamente comprometido, afetando sua diferenciação celular e contribuindo para o aparecimento do fenótipo de lipodistrofia generalizada (figura 3).

Os critérios diagnósticos sugeridos por Garg (18) para a LCG são:

- Ausência generalizada de gordura corporal e pseudo-hipertrofia muscular generalizada observada ao nascimento (critério essencial)
- Acantose nigricans
- Hepatomegalia por infiltração gordurosa do fígado
- Clitoromegalia e hirsutismo em mulheres
- Hérnia umbilical

- Aparência Acromegálica
- Glicemia de jejum alterada ou DM2 com hiperinsulinemia com aparecimento nos primeiros anos de vida
- Hipertrigliceridemia com HDL-c baixo

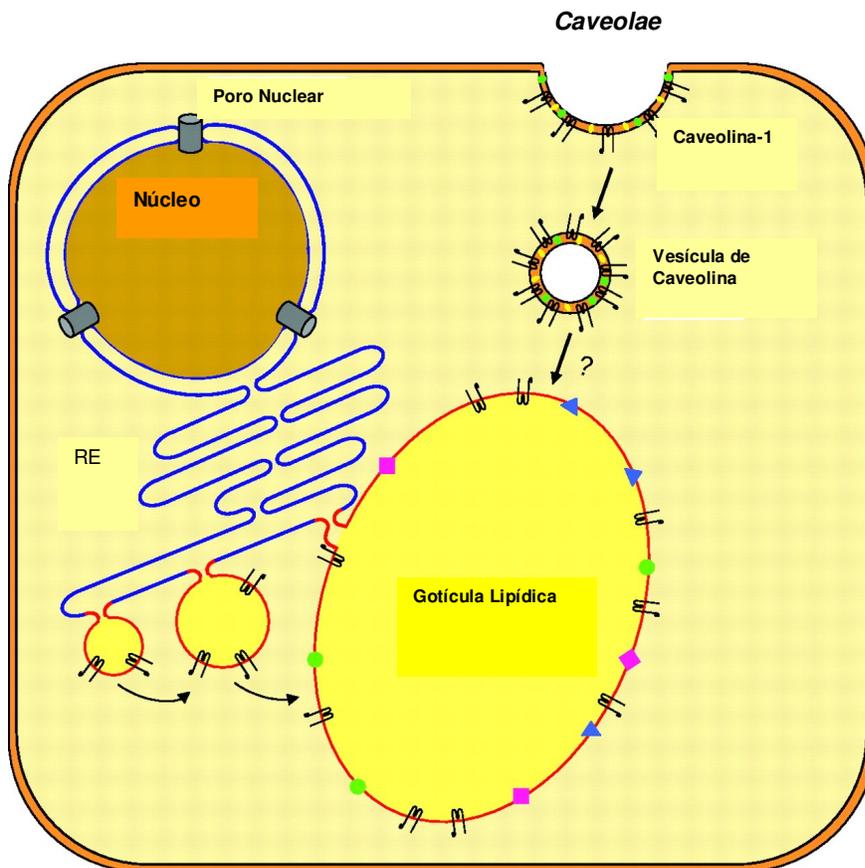


FIGURA 3 Esquema do papel do CAV1 no interior do adipócito - adaptado de Garg A e Agarwal AK, 2009 (11)

Caveolae são formadas por grandes invaginações lipídicas da membrana celular, que incluem colesterol (em amarelo), glicoesfingolípideos (em verde) e CAV1. Ao sofrer endocitose, forma vesículas contendo partículas de CAV-1 que serão incorporadas diretamente pelo retículo endoplasmático (RE) durante a formação da gotícula lipídica.

2.1.2.2 Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP)

Este é um grupo heterogêneo de desordens genéticas, caracterizadas por marcada perda de gordura subcutânea das extremidades. Os indivíduos afetados podem apresentar resistência à insulina, diabetes mellitus e dislipidemia (1). Os pacientes com LFP têm diferentes fenótipos, que podem estar ligados mutações autossômicas dominantes ou recessivas. Entre as mutações autossômicas dominantes, três *loci* de genes candidatos foram identificados: o gene codificador da lamina nuclear A/C (*LMNA*), o gene do receptor do ativador do proliferador do peroxisoma γ (*PPARG*) e o gene codificador da proteína quinase B do *v-AKT murine thymoma oncogen homolog 2* (*AKT2*) (11).

A variante autossômica recessiva, associada com displasia mandíbulo-acral, teve mutações identificadas tanto no gene *LMNA* quanto no gene que codifica a enzima zinco metaloproteinase (*ZMPSTE24*).

Como muitos dos pacientes com LFP não apresentam mutação em nenhum dos genes descritos, estudos de biologia molecular ainda precisam ser realizados para identificar melhor a patogênese da síndrome (10,14).

Entre os achados clínicos comuns a todas as formas de LFP, destacam-se:

- perda progressiva e gradual de gordura subcutânea em região glútea e extremidades, deixando a musculatura aparente (pseudo-hipertrofia muscular). A lipodistrofia classicamente é observada na puberdade, podendo ocorrer no final da infância ou início da vida adulta.

- distribuição variável de gordura conforme o tipo de LFP, com depósitos de tecido adiposo em regiões troncular, facial e cervical. Além disso, observa-se deposição excessiva de gordura no fígado e músculos.
- manifestações metabólicas, que incluem hipertrigliceridemia com HDL baixo e disglícemia evoluindo para DM2. O risco de desenvolvimento de DM2 é maior em mulheres do que em homens, especialmente múltiparas com deposição excessiva de gordura troncular.
- pancreatite relacionada à hipertrigliceridemia e doença cardiovascular estabelecida.
- acantose nigricans e, entre as mulheres, hirsutismo e irregularidade menstrual com oligomenorréia, caracterizando SOP.

Lipodistrofia Familiar Parcial: Variedade Kobberling (LFPD tipo 1)

A LFPD1 foi primeiramente descrita por Kobberling, que em 1971 relatou a doença em três familiares afetados, e depois em dois indivíduos não aparentados (35). Subsequentemente, poucas séries de casos foram relatadas, todas até o momento somente em mulheres (18,36). Caracterizada pela perda de gordura subcutânea restrita à região glútea e extremidades, na LFPD1 as pacientes apresentam acúmulo excessivo de tecido adiposo subcutâneo em região troncular e distribuição normal de gordura em face e genitálias. Como as causas moleculares ainda não foram esclarecidas, a síndrome é de difícil distinção da síndrome metabólica comum (10,14).

Quando comparadas às outras formas de LFP, as pacientes com LFPD1 parecem apresentar maior tendência ao aparecimento de complicações

relacionadas às alterações metabólicas. Em 2003, Herbst e cols descreveram 13 mulheres com achados clínicos de LFPD1, entre as quais 64% possuíam história de pancreatite relacionada à hipertrigliceridemia e 31% doença arterial coronariana (DAC) documentada (36). Além disso, nestas pacientes os níveis de leptina correlacionaram-se diretamente com o índice de massa corporal (IMC), sendo coincidentes com o conteúdo de gordura corporal e não diminuídos, como em geral é descrito na LFPD2.

Desde a primeira descrição, poucos casos têm sido relatados, apesar do fenótipo bastante comum. Acredita-se que, em vista do escasso conhecimento acerca de suas bases fisiopatológicas, a maior parte dos médicos desconheça as características clínicas da LFPD1, deixando de diagnosticá-la em sua prática clínica diária (36).

Lipodistrofia Familiar Parcial: Variedade Dunnigan (LFPD tipo 2)

É o fenótipo mais comum e bem estabelecido entre as formas hereditárias. Trata-se de desordem autossômica dominante na qual a perda de gordura subcutânea acomete extremidades, região glútea, abdome e tronco. Os depósitos de gordura tendem a se acumular na face, pescoço e regiões submentoniana, supraclavicular e intra-abdominal. Em mulheres, a maior prevalência de hirsutismo, anormalidades menstruais e SOP, bem como a ausência de obesidade troncular e o acúmulo de gordura em região genital (lábios maiores) facilitam o diagnóstico diferencial com a LFPD1 (36, 37).

A aparência de pseudo-hipertrofia muscular dos membros com deposição de gordura intra-abdominal torna o fenótipo da LFPD2 mais facilmente reconhecível em mulheres, sendo muitas vezes subdiagnosticado em

homens (38). A maior prevalência no sexo feminino não deve, entretanto, ser atribuída a este fato isoladamente. Estudos recentes demonstraram que a expressão do fenótipo é variável conforme o gênero, com homens apresentando um perfil metabólico menos agressivo do que as pacientes do sexo feminino (39). As mulheres afetadas parecem apresentar maior prevalência de DM2, doença vascular aterosclerótica, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c.

Na tentativa de explicar os mecanismos envolvidos na patogênese da doença e das diferenças de fenótipo ligadas ao sexo, várias hipóteses têm sido aventadas (40,41). Uma delas seria de que estas desordens do tecido adiposo tenderiam a provocar uma forma mais agressiva de RI nas mulheres, que portanto estariam sujeitas a um maior número de complicações metabólicas quando afetadas. Já que o início da redistribuição de gordura ocorre na puberdade, foi sugerido que um receptor esteróide-dependente envolvido na formação de tecido adiposo subcutâneo dos membros estaria defeituoso nestes pacientes (41). Esta observação também forneceria subsídios que explicam as diferenças no fenótipo relacionadas ao gênero. Faltam estudos, entretanto, que esclareçam essa diferença de forma conclusiva.

O gene causador da LFPD2 (LMNA) localiza-se no cromossomo 1q21-22 e foi identificado como codificador do domínio C-terminal das laminas tipo A que, juntamente com as laminas tipo B, formam um filamento intermediário que compõem a lâmina nuclear – estrutura polimérica intercalada entre a cromatina e a membrana nuclear interna. Suas funções: manter a integridade do envelope nuclear, participar da replicação do ácido desoxirribonucléico

(DNA), organização da cromatina, arranjo nuclear dos poros, crescimento e ancoramento das membranas nucleares (42). Pelo menos oito doenças distintas relacionadas a mutações do gene LMNA já foram descritas, compreendendo desde as distrofias musculares e cardíacas às síndromes de envelhecimento precoce, neuropatias axonais e lipodistrofias familiares (37). Mais de 200 mutações LMNA já foram descritas, das quais 90% são do tipo *missense*, e a sua posição no DNA genômico seqüenciado é que determinará a patologia e o tecido afetado (43).

Os mecanismos moleculares precisos que relacionam a existência de tantos fenótipos ligados a mutações em um único gene permanecem desconhecidos, embora duas hipóteses fisiopatológicas tenham sido descritas. A primeira sugere que, em pacientes afetados, ocorreria uma resposta defeituosa do envelope nuclear dos fibroblastos quando expostos a estresse mecânico. Esta fragilidade nuclear levaria à formação de tecidos disfuncionais, especialmente nos músculos esquelético e cardíaco. A segunda hipótese envolve alterações na regulação da expressão gênica tecido-específicas. A perda dos adipócitos associada às mutações do gene LMNA ocorreria pela formação de uma cromatina nuclear disfuncional, resultando em ruptura da membrana nuclear e morte celular (37). Além disso, tais mutações causam a perda de interação entre a lamina tipo A e os fatores de transcrição envolvidos no processo de diferenciação do adipócito, em especial a proteína ligadora do elemento regulador esteróide (SREBP1) (44).

A maioria dos pacientes com LFPD2 (85%) apresenta mutação em heterozigose substituindo um aminoácido básico na posição 482 (arginina) por um neutro. Em alguns destes pacientes, particularmente nos portadores

da mutação LMNA R482W, foram descritas miopatias, distrofias musculares, cardiomiopatias dilatadas e defeitos no sistema de condução elétrico do coração (45).

Alguns estudos recentes tentaram correlacionar os níveis de leptina com o tipo de mutação LMNA descrita. Hegele e cols (46) estudaram os níveis de peptídeo C, insulina e leptina plasmáticos em 23 pacientes adultos com LFPD2 e 25 controles. Em seus resultados, comprovaram que a mutação heterozigótica R482Q associa-se a baixos níveis de leptina plasmática e altas concentrações de insulina e peptídeo C pós-prandial. Permanece por ser esclarecido, entretanto, se a concentração reduzida de leptina seria uma consequência lógica da diminuição da quantidade de tecido adiposo encontrada nestes pacientes ou se seria secundária a algum outro efeito subcelular do gene LMNA mutante.

Garg e cols (47) estudaram 13 famílias com LFPD2, doze delas com mutações mais comuns do éxon 8 (R482Q, R482W e G465D) e uma com mutação no éxon 11 (R582H). Esta última família, com uma forma considerada atípica, apresentou dislipidemia menos intensa, sugerindo que a forma de apresentação do fenótipo esteja correlacionada ao sítio das mutações *missense* no gene da lamina A/C. Hegele e cols (48), ao estudar famílias canadenses, observaram um fenótipo de LFPD2 mais severo em pacientes com a mutação R482Q, especialmente quando em heterozigoze com V440M.

Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP) associada a mutações do *PPAR γ* (LFPD tipo 3)

Esta variedade caracteriza-se pelo aparecimento mais tardio da lipodistrofia, geralmente observada a partir da segunda década de vida pela perda de gordura subcutânea em membros e deposição troncular excessiva. Até o momento apenas cerca de 20 pacientes com LFP devido a mutações heterozigóticas do gene *PPARG* foram relatados, levando ao pressuposto de que se trata de uma doença muito menos comum do que a LFPD2 ou, talvez, menos diagnosticada devido ao fenótipo mais brando, em termos de perda de tecido adiposo (11).

Clinicamente, a lipodistrofia associada a mutações do gene *PPARG* pode ser muito similar à LFPD2, entretanto, algumas diferenças são relatadas. Na LFPD3 a perda de tecido adiposo é menos extensa, afetando predominantemente a porção distal das extremidades e poupando o tecido adiposo subcutâneo da região troncular e abdominal. Paradoxalmente, as alterações metabólicas aparecem mais precocemente e tendem a ser mais agressivas: DM2 com extrema resistência à insulina, HAS mais severa, esteatose hepática, SOP e hirsutismo (10,14). Aparentemente, é como se o quadro clínico e bioquímico dos indivíduos afetados fosse desproporcional à extensão da lipodistrofia, levando ao pressuposto de que as mutações *PPARG* possuem efeitos adicionais e independentes em outros tecidos além do tecido adiposo e em todo metabolismo.

O gene *PPARG*, membro de uma superfamília de fatores de transcrição nuclear, é o gene candidato para este fenótipo. Mecanismos determinados tanto por insuficiência dos haplótipos quanto de efeito dominante negativo

são sugeridos para esta condição (10). Na hipótese do efeito dominante negativo, o receptor mutante competiria com o receptor normal pela ligação com o DNA, especialmente nas isoformas ligadas à expressão e regulação da adipogênese. Tais mutações foram descritas em poucos pacientes por diversos grupos independentes, entre as quais se destacam P467L, V290M, R357X, FS315X, C114R, C131Y e C162W (49,50).

Em contraste, na hipótese da haploinsuficiência, 50% da expressão gênica estaria reduzida como resultado de um alelo não funcional. Nestes casos, os indivíduos portadores seriam incapazes de expressar o PPAR- γ de forma suficiente. Esta simples redução de função, ao comprometer vias essenciais da diferenciação do adipócito durante a infância e adolescência, levaria ao aparecimento do fenótipo clínico na vida adulta. Diversos genótipos foram descritos, entre os quais 14 A>G, F388L, E138fs Δ AATG, R194W e R425C. Recentemente, outra mutação *nonsense* (Y355X) com perda de função do receptor por deficiência quantitativa (ou haploinsuficiência) foi descrita em cinco indivíduos de uma família canadense (51).

Vários mecanismos parecem estar envolvidos no aparecimento das disfunções metabólicas e da lipodistrofia nestes pacientes. Um deles seria a própria inibição da diferenciação dos adipócitos, que associada ao efluxo inapropriado de ácidos graxos livres para o fígado e músculo esquelético, resultaria em deposição atípica de gordura. Apenas através desta ação disfuncional do PPAR- γ já existiria um ambiente de alta lipotoxicidade, sabidamente um dos principais fatores envolvidos no aparecimento da resistência à insulina (52). Entretanto, o mecanismo exato pelo qual a mutação causa perda seletiva da gordura periférica e poupa a gordura do

tronco ainda não foi completamente esclarecido. Pelas diferenças clínicas observadas quando comparada à LFPD2, sugere-se que as mutações PPAR- γ possuam outros efeitos adicionais e independentes no metabolismo e em outros tecidos além do tecido adiposo (11,14).

Um terceiro tipo de mutação *missense* em pacientes com LFP, identificado em um único gene, o *v-AKT murine thymoma oncogen homolog 2 (AKT2)*, também conhecido como gene da proteína quinase B (PKB), foi recentemente descrito em uma família com extrema resistência à insulina e DM2 diagnosticado após os 30 anos de idade (53). Os pacientes afetados não tiveram seus quadros clínicos detalhados, de forma que não se sabe exatamente em qual tipo clínico (LFPD tipos 1, 2 ou 3) seu fenótipo se enquadraria. Neles, observou-se a substituição da arginina pela histidina no códon 274 do gene *AKT2*, abolindo a sua atividade *AKT2* quinase. A *AKT2* é uma serina/treonina quinase dependente do fosfoinositol, envolvida na sinalização pós-recetor de insulina. A perda de tecido adiposo nestes pacientes poderia ser tanto pela diminuição da diferenciação dos adipócitos quanto por algum defeito na sinalização pós-receptor de insulina (11).

Lipodistrofia Familiar Parcial (LFP): Variedade Mandibuloacral

Os pacientes com LFP, variedade displasia mandibuloacral (DMA), caracterizam-se por hipoplasia mandibular e clavicular, reabsorção óssea em extremidades, contraturas articulares, atraso no fechamento das suturas cranianas, pigmentação cutânea “mosqueada”, anormalidades dentárias, atrofia da pele, alopecia e lipodistrofia. É uma desordem autossômica recessiva extremamente rara, descrita em aproximadamente 40 pacientes

(54). Quanto à forma de distribuição corporal de gordura, Simha et al (55) recentemente caracterizaram dois modelos distintos: o tipo A, que envolve perda de gordura subcutânea dos braços e pernas, com deposição normal ou excessiva em face e nuca; e o tipo B, caracterizado por uma perda mais generalizada de gordura subcutânea. Ambos os tipos de lipodistrofias estão associados com resistência à insulina e suas complicações metabólicas. Os mesmos autores estudaram as bases moleculares envolvidas na LFP variedade mandibuloacral tipo A em seis diferentes linhagens, encontrando sete pacientes com mutação homozigótica no gene da lamina R527H. Nestas famílias, os indivíduos que possuíam esta mutação em heterozigoze não apresentavam a lipodistrofia e as anormalidades esqueléticas (55).

Já a LFP variedade mandibuloacral tipo B tem suas bases moleculares ligadas às mutações em heterozigoze do gene *ZMPSTE24*, que codifica a enzima zinco metaloproteinase envolvida no processo de maturação da pré-lamina A. Este defeito de proteólise leva ao aparecimento de diversas anormalidades da arquitetura nuclear, o que justifica a variedade de fenótipos desta síndrome (11).

A tabela 2.2 apresenta as principais características fenotípicas e genotípicas dos diferentes tipos de LFP.

TABELA 2.2 Características das Lipodistrofias Familiares Parciais - adaptado de Hegele RA, 2007 (10)

Tipo de Lipodistrofia	LFPD tipo 1	LFPD tipo 2	LFPD tipo 3	Displasia Mandibulo Acral	
				Tipo A	Tipo B
Gene afetado	Desconhecido	LMNA	PPARG	LMNA	ZMPSTE24
Idade de início	Final da Infância	Puberdade	Fim da puberdade / início da vida adulta	Infância	Infância
Distribuição de gordura					
Facial e Cervical	Normal	Aumentada	Normal	Aumentada	Diminuída
Troncular Subcutânea	Aumentada	Diminuída	Aumentada	Aumentada	Diminuída
Intra-abdominal	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Diminuída
Região glútea	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Genitália	Normal	Aumentada	Normal	Normal	Normal
Alterações Clínicas e Metabólicas					
DM2	Muito comum	Comum	Tipicamente Presente	Comum	Comum
Hipertrigliceridemia	Muito comum	Comum	Muito comum	Comum	Comum
Acantose nigricans	Raro	Comum	Tipicamente Presente	Ausente	Ausente
SOP	Raro	Comum	Tipicamente Presente	Ausente	Ausente
Outros	Somente mulheres			Síndrome progeróide com alterações ósseas	

2.1.2.3 Outros tipos

Alem dos subtipos predominantes, descritos anteriormente, outras variedades relativamente incomuns de doenças cujos quadros clínicos associa-se com lipodistrofias genéticas ou familiares têm sido descritas (10,11,14). Entre elas, destacam-se a síndrome SHORT e as síndromes progeróides.

Síndrome SHORT

Trata-se de uma doença extremamente rara caracterizada por baixa estatura, articulações hiperextensíveis, hérnia inguinal, depressão ocular e anomalia de Rieger (um defeito de desenvolvimento da córnea e da íris) e atraso do desenvolvimento dentário. Não há padrão de hereditariedade ou base molecular descrita, mas sabe-se que a maior parte dos indivíduos afetados possuem diminuição de tecido adiposo subcutâneo em face, membros superiores e tronco.

Síndromes progeróides

As síndromes progeróides ou de envelhecimento precoce costumam associar diferentes padrões de lipodistrofia em suas fases mais avançadas. Entre elas, destacam-se:

- Síndrome progeróide neonatal de Wiedemann-Rautenstrauch: possui padrão de herança autossômica recessiva e afeta indivíduos desde o nascimento com deformidades cranianas e lipodistrofia generalizada (10). Sua base molecular permanece desconhecida.

- Síndrome progeróide de Hutchinson-Gilford: com mutações *missense* heterozigóticas do gene *LMNA*, inclui em suas manifestações clínicas atraso de crescimento, baixa estatura, alopecia, osteólise, face precocemente envelhecida e lipodistrofia iniciada no primeiro ano de vida envolvendo extremidades, tronco e face porém poupando os depósitos intra-abdominais de gordura (10). Aterosclerose precoce é comum e consiste na maior causa de óbito destes indivíduos
- Síndrome de Werner : trata-se de uma doença rara atribuída à mutação em homozigose do gene *RECQL2*. Possui, entre suas características, baixa estatura, hipogonadismo, catarata e o desenvolvimento de lipodistrofia em tronco, face e extremidades em suas fases mais avançadas (56).

2.1 Métodos de Avaliação da Composição Corporal

Os métodos empregados avaliação da composição corporal podem ser classificados como diretos ou indiretos. Os métodos diretos correspondem à análise através da dissecação física ou físico-química de cadáveres, sendo pouco utilizados na prática clínica (57).

Os métodos indiretos, realizados *in vivo*, subdividem-se em três categorias gerais, divididos conforme os princípios utilizados e o grau de complexidade:

- a) antropometria;
- b) medidas de volume corporal, incluindo métodos de bioimpedância;

- c) técnicas que utilizam recursos de imagem: absorciometria de feixe duplo (DEXA), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) .

A escolha da técnica a ser empregada depende dos compartimentos corporais a serem avaliados e de aspectos como, custo, validade, aplicabilidade do método e grau de treinamento do avaliador.

ANTROPOMETRIA

Utiliza três indicadores principais: índice de massa corporal (IMC), medida de perímetros (cintura e quadril) e de espessura de dobras cutâneas. Devido à sua praticidade, inocuidade e facilidade de interpretação, a antropometria é o recurso mais amplamente empregado na prática clínica para avaliação inicial da composição corporal (58).

Índice de Massa Corporal (IMC)

Representado pela razão entre o peso corporal (kg) e o quadrado da altura (m), o IMC é o indicador antropométrico mais utilizado para avaliação do estado nutricional das populações em grandes estudos epidemiológicos. Apesar de sua acurácia razoável na determinação da presença ou do grau de obesidade em inquéritos populacionais, existem várias limitações com relação ao seu uso em contextos individuais, já que não fornece informações quanto à composição e distribuição de gordura corporal (59). Além disso, os pontos de corte de IMC propostos para avaliação do estado nutricional são

aplicados em faixas etárias muito amplas, desconsiderando-se sexo e etnias. Na população asiática, por exemplo, existem estudos sugerindo a diminuição dos valores de corte de IMC para níveis mais baixos, em torno de 27 kg/m², para diagnóstico de obesidade (60).

Medida de Pregas Subcutâneas

Sugerida por antropólogos no final da II Guerra Mundial, a medida de espessura de dobras cutâneas surgiu após o desenvolvimento de um compasso especial do tipo pinça (57). Na literatura, são documentados até 93 possíveis locais anatômicos para medida da dobra cutânea e mais de 100 equações para estimativa a gordura corporal, validadas em grupos homogêneos e generalizadas para amostras de populações com características mais heterogêneas (59). No passado, o método da pesagem hidrostática era utilizado como referência para validação destas equações, atualmente, métodos de imagem como a DEXA são os recursos mais usados para esta finalidade.

Devido ao baixo custo operacional e relativa simplicidade, a medida de dobras cutâneas tem sido largamente utilizada para estimativa da composição corporal. Possui a limitação de ser pouco precisa em indivíduos obesos e naqueles com tecido subcutâneo mais espesso, além de um alto grau de variabilidade inter e intra-avaliador, o que restringe sua reprodutibilidade. Estudos verificando a validade das equações em diferentes grupos populacionais têm demonstrado baixa acurácia devido a diferenças

inerentes à etnia, nível de atividade física e quantidade de gordura corporal (61). Variações regionais da quantidade de gordura subcutânea também podem afetar seu resultado.

Medidas de Perímetros

A medida de perímetros é uma técnica rápida e de baixo custo, possui melhor reprodutibilidade do que a medida de pregas cutâneas e é mais acessível na prática clínica diária.

Recentemente, grandes estudos clínicos têm enfatizado a importância da medida da cintura abdominal como ferramenta para avaliação de obesidade visceral e identificação precoce de indivíduos com maior risco cardiovascular (62). O último consenso da *International Diabetes Federation* (IDF), realizado em abril de 2005, indica que este parâmetro é o componente principal e pré-requisito para o diagnóstico da síndrome metabólica (63).

Uma das limitações da medida de cintura abdominal isolada nas lipodistrofias seria sua falha em avaliar a ausência de tecido adiposo periférico. Para tanto, evidências clínicas recentes têm demonstrado que a medida do quadril, quando aumentada, poderia representar um importante fator de proteção cardiovascular. O cálculo da relação cintura-quadril (RCQ), definida pela divisão destas duas grandezas, tem se mostrado bastante útil na avaliação da distribuição de gordura. Índices superiores que 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem distribuição central de gordura e estatisticamente se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral ou portal, medidas

por métodos de imagem como Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) (64).

BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA (BIA)

Este método baseia-se na condução de uma corrente elétrica indolor, de baixa intensidade (50kHz), aplicada por meio de cabos conectados a eletrodos e superfícies condutoras, colocados em contato com a pele. A impedância ou resistência ao fluxo da corrente elétrica, dada pelos valores reactância e resistência, é analisada como bioimpedância (59). Os resultados variam de acordo com o tecido medido. A massa corporal magra, rica em líquidos intracelulares e eletrólitos, é um bom condutor de energia, enquanto o tecido adiposo é um mau condutor. Alterações do balanço hidroeletrólítico, retenção hídrica e ingestão de álcool podem prejudicar a acurácia do teste, resultando em estimativas menos precisas.

Apesar da facilidade técnica e boa reprodutibilidade, estudos recentes têm demonstrado valores de composição corporal significativamente diferentes dos obtidos por pesagem hidrostática ou DEXA. Um estudo realizado por Sun et al comparando os valores obtidos por DEXA e BIA em 591 pacientes saudáveis demonstrou que a BIA seria um bom método de avaliação de pacientes com peso normal, tendendo a superestimar o percentual corporal de gordura em pacientes magros e subestimá-lo em pacientes obesos (65).

PESAGEM HIDROSTÁTICA (PH)

É considerada uma das técnicas de referência, tendo sido muito utilizada para validar as técnicas duplamente indiretas. Este método considera que o corpo é formado por dois componentes básicos: a massa gordurosa e a massa livre de gordura, com a densidade corporal (DC) sendo determinada pela relação do peso corporal no ar e na água. Variáveis como volume residual dos pulmões, gás gastrintestinal e densidade da água devem ser controladas, pois interferem diretamente nos valores da DC. Um vez obtido seu valor pode-se estimar o percentual de gordura corporal através de modelos matemáticos. As fórmulas utilizadas nestes cálculos, baseadas em estudos iniciais em cadáveres, assumiam que a densidade da massa livre de gordura era constante. Sabe-se, entretanto, que este dado não é totalmente verdadeiro, já que pode haver variação conforme o gênero, idade, etnia, nível de maturação sexual e nível de atividade física, sendo esta a uma importante limitação do método (66).

PLETISMOGRAFIA (ADP /air-displacement plethysmography)

Estima o volume corporal através das variações do volume de ar e de pressão no interior de uma câmara previamente vazia (57). O instrumento, constituído por fibra de vidro acoplada a um computador, faz ajustes para as variáveis pulmonares necessárias na estimativa do volume corporal. Com os valores referentes ao volume corporal, determina-se a densidade corporal e, em seguida, o percentual de gordura.

Uma revisão sistemática publicada em 2002 avaliou diversos estudos realizados entre 1995 e 2001 comparando os valores de composição corporal obtidos com pletismografia e outros métodos de referência em diferentes populações. Seus resultados demonstraram que a ADP apresenta uma boa correlação com a DEXA e a PH, em especial quando utilizada em crianças, idosos e obesos (67).

DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS X (DEXA)

A análise por DEXA baseia-se na avaliação de todo o corpo com raios-X de distinta energia. A atenuação dos raios pelos tecidos corporais é analisada pelo computador, o que permite o cálculo da densidade mineral óssea total, dos tecidos livres de gordura e da gordura corporal total. Esta técnica possui o potencial de resultados muito precisos, seja qual for idade, sexo ou etnia do paciente avaliado. Permite ainda o cálculo separado, se desejado, da densidade mineral óssea dos corpos vertebrais e do osso femoral. A dose de radiação emitida é muito pequena e a capacidade de medir a massa corporal magra e gordurosa de cada compartimento lhe confere uma clara vantagem sobre os demais métodos (68)

A única restrição da DEXA seria a grande variabilidade entre aparelhos, uma vez que são observadas diferenças nas estimativas de composição corporal em pacientes submetidos a exames em diferentes centros e com aparelhos de fabricantes diferentes. Louis e cols (69) realizaram um estudo em sete centros, comparando os dados obtidos com aparelhos Hologic QDR 4500 em 18 pacientes, que foram avaliados e submetidos a novos exames após 5

meses. Entre os resultados obtidos pelo mesmo aparelho, a variação de dados foi pequena. Entretanto, ao comparar os dados de centros diferentes, o coeficiente de variação alcançado foi de 2,0 % (massa magra) a 5,6% (massa gorda). Não foi observada diferença significativa entre os dados de densidade e massa óssea. Estes resultados demonstram as limitações quanto à reprodutibilidade do método, em especial na avaliação de composição corporal (69).

Alguns estudos tentaram definir valores padronizados de DEXA na estimativa da gordura regional. Um deles, realizado em 554 pacientes portadores de DM tipo 2 pareados com irmãos, utilizou medidas de composição corporal por DEXA e chegou a demonstrar que a distribuição regional de gordura troncular e da musculatura apendicular é uma condição fortemente influenciada pela hereditariedade (70).

Apesar de não possibilitar aferições diretas da gordura visceral, vários estudos comparativos têm apontado a DEXA como uma boa alternativa à RNM ou TC para estimativa de gordura abdominal e visceral (7,8,9). Um deles, realizado em 99 homens adultos não-obesos, tentou correlacionar o conteúdo de tecido adiposo visceral encontrado na DEXA (estimado pelo estudo regional do segmento abdominal) e RNM (8). Não houve diferença significativa na estimativa de gordura visceral por DEXA ou RNM. Adicionalmente, os achados foram significativamente maiores do que aqueles encontrados com a medida de cintura abdominal isolada.

USO DA DEXA PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM LIPODISTROFIAS

Em lipodistrofias, um estudo multicêntrico e randomizado avaliou a variabilidade da análise seriada de composição corporal por DEXA em 80 pacientes infectados pelo HIV com lipodistrofia documentada por médicos (71). Os exames eram realizados em 4 centros diferentes, e repetidos após 3 e 6 meses de acompanhamento, e os dados obtidos eram enviados para reanálise em um único centro. Os resultados demonstraram grande variabilidade na análise dos dados de cada local, que foi minimizada quando os mesmos eram reanalisados em único local central e pelo mesmo operador. Outro estudo, realizado por Bonnet e cols em 162 homens infectados por HIV e 241 controles propôs um índice, determinado pela razão entre o percentual de gordura troncular e o de gordura em membros inferiores (*FMR / fat mass ratio*) encontrados na densitometria (5). Estes autores encontraram um resultado significativo ao comparar o grupo em uso de terapia antiretroviral e os controles, determinando um valor padrão de normalidade de $FMR = 1.3 \pm 0.2$. O grupo em tratamento antiretroviral apresentou um FMR significativamente maior. O cálculo deste índice permitiria um diagnóstico mais precoce da lipodistrofia nestes pacientes. Faltam, entretanto, estudos que comprovem se esta mesma aferição seria válida em pacientes com outras formas de lipodistrofias.

Nosso grupo comparou os achados densitométricos de composição corporal em cinco pacientes com diferentes tipos de lipodistrofia não relacionadas ao tratamento com antiretrovirais (6). Demonstrou-se um valor mínimo de $FMR = 1.8$ entre os casos diagnosticados como LFPD2. Já na forma parcial

adquirida (Barraquer-Simons) este índice foi de 0,84. Na paciente com a forma generalizada ou completa o FMR foi 1,23, remetendo a uma falsa idéia de normalidade em sua composição corporal.

Estes achados apontam a DEXA como um exame a ser utilizado não só para o diagnóstico das lipodistrofias parciais, como também para a distinção dos diferentes subtipos.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)

A TC possui a capacidade de mensurar órgãos, depósitos regionais de gordura e esqueleto axial. A avaliação corporal em sua totalidade demanda a realização do exame em múltiplos cortes transversais, construindo imagens bidimensionais. Pode-se avaliar com precisão a quantidade de gordura corporal medida pela área de gordura em nível de L4-L5 ou por avaliação volumétrica por múltiplos cortes abdominais em tomografia espiral (72). Deve-se levar em consideração, entretanto, o aumento considerável da exposição do paciente à radiação quando comparado a outros métodos. Como vantagens, possui excelente reprodutibilidade e diminuta variabilidade entre os aparelhos.

Ainda na década de 80, Fujioka e cols demonstraram, através da medida de gordura abdominal com TC, que o compartimento visceral era o que mais se associava com intolerância à glicose e com fatores de risco como hipertrigliceridemia (73). Estes autores propuseram, já nesta época, o termo “síndrome da obesidade visceral”, sugerindo um risco cardiovascular maior associado com a obesidade abdominal-visceral.

Em lipodistrofias relacionadas ao uso de antiretrovirais, a necessidade de estabelecer critérios diagnósticos para definição da síndrome lipodistrófica difundiram o uso da TC para avaliação da redistribuição de gordura (16). Na definição de caso proposta pelo LCDSG, o modelo que utilizou apenas parâmetros clínicos e demográficos apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 60% para o diagnóstico da lipodistrofia. Quando foram acrescentados dados laboratoriais e de composição corporal avaliada por DEXA e TC, estes valores subiam para 79% e 80%, respectivamente.

Nas lipodistrofias não relacionadas à infecção pelo HIV, o uso da TC é realizado em conjunto com a DEXA geralmente para avaliações adicionais acerca da deposição de tecido adiposo intra-abdominal e visceral (36,38). Além disso, nas formas congênitas generalizadas este método de imagem pode ser útil na avaliação alterações ósseas como cistos ou esclerose (74)

RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM)

Esta técnica fornece imagens das variáveis intrínsecas dos tecidos a partir da formação de um grande campo eletromagnético irradiado por pulsos de frequência de rádio. Oferece a vantagem de definir o tamanho e estrutura dos órgãos e músculos, a distribuição de gordura e água corporal sem utilizar exposição à radiação. O alto custo torna-se a maior dificuldade para utilização deste método na avaliação da composição corporal.

Na avaliação e quantificação de tecido adiposo, estudos recentes demonstram que o uso de seqüências em T1 para avaliação corporal total

obtiveram melhor capacidade de mapeamento e definição de tecido adiposo quando comparadas ao método habitual (75).

Em pacientes infectados pelo HIV, alguns estudos utilizaram a RNM para avaliação dos depósitos de gordura intra-abdominal e para o acompanhamento da redistribuição de gordura. O Estudo de Redistribuição de Gordura e Mudanças Metabólicas na Infecção pelo HIV (*FRAM/ Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection*) avaliou evolutivamente a distribuição regional de tecido adiposo por RNM de 1183 pacientes infectados pelo HIV e 297 controles, demonstrando que o fenômeno mais importante observado nestes pacientes foi a perda da gordura periférica e não o acúmulo central de gordura (76). Um estudo mais recente descreveu o uso da RNM de alta resolução para identificação precoce do desenvolvimento da lipoatrofia, graças à detecção de pequenas alterações na arquitetura do tecido adiposo (77).

Em lipodistrofias familiares, a RNM tem sido comumente utilizada para avaliação de deposição de gordura visceral intermuscular (78,79). Recentemente, um estudo realizado por Al-Attar e cols avaliou com RNM a composição corporal de 16 pacientes com diferentes tipos de lipodistrofia, dentre as quais 12 apresentavam LFPD2 e LFPD3 (80). Em seus resultados, além de observar diferenças significativas no padrão da lipoatrofia e no acúmulo de gordura intra-abdominal e subcutânea entre os diferentes tipos de lipodistrofia, o autor sugere equações preditivas para quantificação do percentual de tecido adiposo visceral e subcutâneo em diferentes segmentos.

3 OBJETIVOS

Geral:

Analisar a composição e distribuição da gordura corporal através da DEXA em pacientes com lipodistrofia familiar e comparar com indivíduos controle.

Específicos:

1- Correlacionar os parâmetros antropométricos e metabólicos com os achados à densitometria em indivíduos com diagnóstico clínico de lipodistrofia familiar.

~~3-2-~~ Identificar o ponto de corte do índice FMR na discriminação entre o grupo de lipodistrofia familiar e o grupo controle.

Formatted: Bullets and Numbering

4 PACIENTES E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO:

Este é um estudo transversal observacional, do tipo caso-controle, no qual foram feitas análises da composição e distribuição da gordura corporal em pacientes com diagnóstico clínico de lipodistrofia familiar e seus controles, pareados para IMC, sexo e idade.

O protocolo de pesquisa, bem como o termo de consentimento livre e esclarecido, foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IEDE (protocolo 185/2006)

SELEÇÃO DO GRUPO EM ESTUDO

O grupo estudado (grupo alvo) foi composto por pacientes com características fenotípicas das lipodistrofias conhecidas.

No período entre dezembro de 2005 e janeiro de 2009 foram selecionadas 26 pacientes com diagnóstico clínico de lipodistrofia parcial ou generalizada, conforme os critérios diagnósticos sugeridos em estudos prévios (Tabela 4.1) Todas estavam sendo acompanhadas no Ambulatório de Metabologia e Síndrome Metabólica do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro e aceitaram, por escrito, participar do estudo após lerem e terem suas dúvidas esclarecidas quanto ao termo de consentimento livre esclarecido (TCLE - anexo 1), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IEDE.

TABELA 4.1 Características Clínicas e Metabólicas das Lipodistrofias Familiares - adaptado de Garg A, 2000 (18)

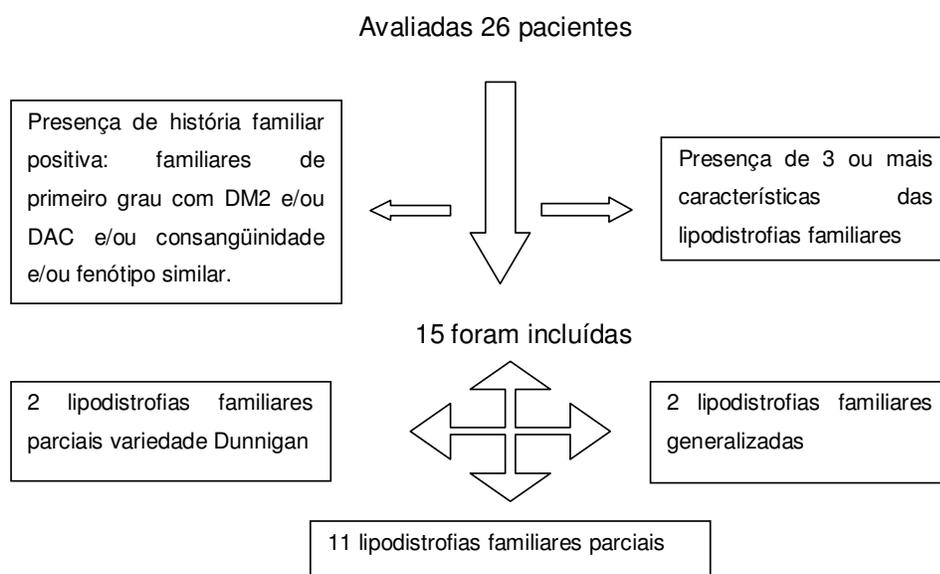
Tipo	de	Fenótipo apresentado
Lipodistrofia		
Formas generalizadas	•	Ausência generalizada de gordura corporal e pseudo-hipertrofia muscular generalizada observada ao nascimento (característica essencial)
	•	Acantose nigricans
	•	Hepatomegalia por infiltração gordurosa do fígado
	•	Clitoromegalia e hirsutismo em mulheres
	•	Hérnia umbilical
	•	Aparência acromegálica
	•	Glicemia de jejum alterada ou DM2 com hiperinsulinemia com aparecimento nos primeiros anos de vida
	•	Hipertrigliceridemia com HDL-c baixo
Formas Parciais	•	Diminuição ou ausência de tecido adiposo subcutâneo palpável em região glútea e extremidades, deixando a musculatura aparente (pseudo-hipertrofia muscular) observada no final da infância ou início da puberdade, com exame físico normal ao nascimento (característica essencial)
	•	Acúmulo preferencial de tecido adiposo em regiões troncular, facial e cervical. A distribuição de gordura nestes locais varia com o tipo de LFP, podendo ser inclusive normal.
	•	Hirsutismo e irregularidade menstrual (oligomenorréia) em mulheres, caracterizando SOP
	•	Acantose Nigricans
	•	Glicemia de jejum alterada ou DM2 com hiperinsulinemia
	•	Hipertrigliceridemia com HDL-c baixo

A definição de diagnóstico clínico de lipodistrofia era feita por 2 examinadores diferentes. Todas as pacientes foram submetidas à avaliação clínica e encaminhadas para coleta de sangue em jejum. Depois, foi realizada a densitometria de corpo inteiro para avaliação de composição corporal na Clínica DENSSO (Centro de Diagnóstico e Pesquisa de Osteoporose).

Das 26 mulheres inicialmente avaliadas, foram selecionadas as 15 pacientes com quadro clínico mais evidente, isto é, com presença de história familiar sugestiva para lipodistrofia, maior número e intensidade dos critérios diagnósticos para lipodistrofias familiares. Finalmente, foi feita a inclusão no grupo em estudo e pareamento com grupo controle.

Entre as 15 pacientes incluídas, 2 possuíam fenótipo clínico de lipodistrofia familiar generalizada, caracterizando a Síndrome de Berardinelli-Seip, e duas possuíam diagnóstico estabelecido de LFPD2, confirmado em estudo genético prévio. As demais 11 mulheres tiveram seu sangue encaminhado para dosagem de adiponectina (quando disponível) e análise molecular com pesquisa de mutações dos éxons 1 a 12 do códon 482 do gene LMNA, realizada no Laboratório de Endocrinologia Molecular da Escola Paulista de Medicina (seqüenciador ABI Prism 3100).

FIGURA 4 Fluxograma de formação do grupo em estudo



GRUPO EM ESTUDO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- 1- Pacientes com ausência generalizada ou diminuição do tecido adiposo subcutâneo palpável em região glútea e extremidades, conforme característica essencial descrita na tabela 4.1 (critério obrigatório).
- 2- Pacientes com diagnóstico de DM2 e/ou dislipidemia relacionada a resistência à insulina (hipertrigliceridemia com HDL-c baixo).
- 3- Pacientes com no mínimo três características fenotípicas das lipodistrofias familiares conhecidas, sendo uma delas a característica essencial (Tabela 4.1).
- 4- Pacientes com idade acima de 18 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- 1- Pacientes HIV positivos ou em uso de medicamentos antiretrovirais.
- 2- Pacientes com diagnóstico de doença endócrina relacionada à obesidade ou ao quadro metabólico (síndrome de Cushing, mixedema, hipotireoidismo, acromegalia)
- 3- Pacientes em uso de medicações que pudessem intervir na deposição de gordura (exemplo: esteróides sistêmicos, glitazonas)
- 4- Pacientes que não desejassem participar do estudo ou menores de 18 anos.
- 5- Gestantes e mulheres amamentando.

GRUPO CONTROLE

O grupo controle foi composto por 14 voluntárias saudáveis, pareadas para sexo, idade e IMC com as pacientes do grupo estudado. Estas voluntárias foram selecionadas nos ambulatórios de endocrinologia, clínicas particulares e no quadro de funcionários do IEDE.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1- Indivíduos acima de 18 anos e que não apresentassem os critérios clínicos da tabela 4.1.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1- Indivíduos com diagnóstico de DM2 e/ou dislipidemia relacionada à resistência à insulina (hipertrigliceridemia com HDL-c baixo).
- 2- Indivíduos infectados pelo HIV ou em uso de medicamentos antiretrovirais.
- 3- Indivíduos em uso de medicações que pudessem intervir na distribuição de gordura ou causar alterações metabólicas (esteróides, diuréticos, beta-bloqueadores).
- 4- Indivíduos que não desejassem participar do estudo ou menores de 18 anos.
- 5- Mulheres gestantes ou amamentando.

MÉTODOS:**AValiação CLÍNICA**

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação clínica realizada pelo mesmo investigador através de anamnese, exame físico geral e ficha específica padronizada (anexo 2) com análise de sinais e sintomas sugestivos de lipodistrofia generalizada ou parcial. Na anamnese, todas as pacientes foram questionadas especificamente quanto ao histórico pessoal e familiar de DAC, HAS, dislipidemia, acidente vascular cerebral e episódios prévios de pancreatite. Na presença de diagnóstico de diabetes, investigou-se quanto ao tempo e evolução do DM2, presença de complicações microvasculares (quando conhecidas), sua correlação com o tempo de evolução e forma de aparecimento do fenótipo clínico de lipodistrofia. A história familiar foi considerada sugestiva para lipodistrofia quando havia familiares de primeiro grau com diagnóstico de DM2 e/ou doença coronariana e/ou consanguinidade e/ou existência de familiares com fenótipo similar.

Todas as pacientes obtiveram seus dados antropométricos avaliados: peso corporal (Kg), altura (m), circunferência das cintura abdominal e pélvica e sinais vitais. O IMC foi calculado pela razão entre o peso corporal (Kg) e a altura ao quadrado (m^2). A aferição do peso e da altura foi realizada com a paciente sem calçados, trajando roupas íntimas, na mesma balança digital e em estadiômetros acoplados. A medida da cintura abdominal foi realizada na metade da distância entre o rebordo costal e a crista ilíaca. A RCQ foi definida como a razão entre a medida da cintura e a maior circunferência do quadril, medida na altura do trocanter maior. A medida de pressão arterial

(PA) foi realizada no braço de ambos os membros superiores, na posição sentada, em duas aferições com intervalo de 10 minutos entre elas. Foi utilizado um esfigmomanômetro aneróide e estetoscópio da marca Tycos®.

A avaliação da distribuição de gordura subcutânea em tronco, face, região cervical, membros superiores e inferiores foi realizada por ectoscopia e palpação, com a paciente em trajes íntimos. No exame físico, pseudo-hipertrofia muscular de membros superiores e inferiores e vascularização venosa proeminente foram investigados ativamente, bem como acantose nigricans cervical e axilar e, em mulheres, a presença e o grau de acne e hirsutismo. Foram tiradas fotografias de corpo inteiro de todas as pacientes com máquina digital da marca Sony® Cybershot DSC-W120.

O diagnóstico de síndrome de ovários policísticos (SOP) foi definido pela presença de dois dos seguintes critérios (81):

- Anovulação crônica, caracterizada clinicamente pela presença de oligomenorréia.
- Hiperandrogenismo clínico, caracterizado pela presença de hirsutismo e acne.
- Ovários policísticos visualizados através de ultrassonografia pélvica ou transvaginal.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Todas as participantes foram orientadas a manter dieta sem restrição de carboidratos e restringir o consumo de álcool na semana anterior aos exames, sendo avaliadas aproximadamente às 8 horas, após jejum noturno de 12 horas, com coleta de sangue para obtenção de soro e plasma. Uma

veia periférica do membro superior foi puncionada, sem garroteamento, para coleta de sangue para as dosagens basais.

Amostras para a medida de glicose foram coletadas em tubos fluoretados e para colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL-c), triglicérides, creatinina, ácido úrico, TGO e TGP e anti-HIV em frasco seco. As amostras para fibrinogênio foram colhidas em frascos citratados e de homocisteína e HBA1c em tubos com EDTA. O sangue foi imediatamente encaminhado para o setor de bioquímica do laboratório do IEDE, que realizou as medidas no mesmo dia.

Para obtenção de soro para as dosagens de ferritina, apolipoproteína A1, apolipoproteína B, lipoproteína (a) e leptina, o material foi coletado em frasco seco. As amostras foram transportadas em recipiente gelado, imediatamente após a coleta, para o local de centrifugação. O plasma foi cuidadosamente separado e transferido para um tubo siliconizado. O material foi armazenado em freezer a -70°C e encaminhado no mesmo dia para o Laboratório Sérgio Franco em temperatura adequada. No caso da dosagem da adiponectina e análise molecular, o mesmo procedimento foi realizado e o material encaminhado para o Laboratório de Endocrinologia Molecular da Escola Paulista de Medicina .

Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

Para as pacientes sem diabetes, foi realizado um teste oral de tolerância com 75 g de glicose anidra, administrados imediatamente após a coleta do sangue em jejum, por via oral, com medidas de glicose e peptídeo C no plasma em jejum e 120 minutos após a ingestão.

Glicose

A dosagem da glicose plasmática foi feita pelo método glicose oxidase, com kit da marca Roche/ Hitachi®, Alemanha. Os valores de referência foram considerados até 99 mg/dl para dosagem em jejum e até 140 mg/dl após a sobrecarga com dextrosol. O coeficientes de variação determinados pelo fabricante foram de 0,9% (intra-ensaio) e 1,8% (inter-ensaio).

Peptídeo C

A dosagem de peptídeo C foi realizada com ensaio imunométrico por quimioluminescência, com kit da marca Siemens®, USA. O valor de referência é de 0,9 a 7,1 ng/mL; com coeficiente de variação intra-ensaio de 1,7 a 2,3% e coeficiente de variação inter-ensaio de 2,9 a 4,8%.

Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

A hemoglobina glicosilada foi medida utilizando-se os princípios da HPLC (cromatografia líquida de alta performance) associado à cromatografia de troca iônica no equipamento Variant II Turbo Biorad®, França. Os valores de referência fornecidos pelo fabricante foram de 4,0% a 6,0% da hemoglobina total. O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 0.82% e o coeficiente de variação inter-ensaio 2.51%.

Creatinina

A dosagem da creatinina plasmática foi feita pelo método colorimétrico cinético de Jaffe modificado. O cartucho reagente utilizado foi o CREA Flex

reagent da Dimension® clinical chemistry system – Dade Bering®, USA. O intervalo de referência para mulheres é de 0,6 a 1,1 mg/dl .

TGO e TGP

As dosagens de TGO e TGP no soro foram feitas utilizando-se o método cinético UV (sem ativação do piridoxal-5-fosfato), com kit da marca Roche/Hitachi®, Alemanha. Os valores de referência foram: TGO até 31 U/l e TGP até 33 U/l, para mulheres. O coeficiente de variação intra-ensaio determinado pelo fabricante foi de 1,8% e coeficiente de variação inter-ensaio de 3,2%.

Ácido Úrico

A dosagem do ácido úrico no soro foi feita pelo método Fossati modificado. O cartucho reagente utilizado foi o Flex URCA da Dimension® clinical chemistry system – Dade Bering®, USA. O intervalo de referência para mulheres é de 2,6 a 6,0 mg/dl.

TSH

O método utilizado para medida de TSH foi o ensaio imunométrico por eletroquimioluminescência, com kit da marca Roche®, Alemanha. O valor de referência utilizado para adultos é de 0,3 a 5,0 mcUI/mL; com coeficiente de variação intra-ensaio de 1,5 a 8,6% e coeficiente de variação inter-ensaio de 1,8 a 8,7%. O objetivo da dosagem do TSH foi excluir pacientes com que não estivessem com função tireoidiana normal.

Perfil lipídico

Os métodos utilizados para as dosagens dos lipídeos séricos foram os enzimáticos colorimétricos, com kit da marca Roche/Hitachi®, Alemanha. Os resultados foram fornecidos em mg/dl. Para a dosagem de colesterol total (CT), a fração HDL (HDL-c), e triglicerídeos (TG), os coeficientes de variação intra-ensaio considerados foram 0,8 %, 0,95% e 1,5%, respectivamente. Já o coeficiente de variação inter-ensaio foi de 1,3% para o HDL-c e 1,7% para a dosagem de CT e TG.

Para pacientes com níveis de triglicerídeos abaixo de 400 mg/dl, o cálculo do colesterol LDL (LDL-c) foi feito a partir dos valores do CT, TG e HDL-c, utilizando-se a fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{HDL})$$

Para definição de presença de dislipidemia relacionada à RI (hipertrigliceridemia com HDL-c baixo) utilizou-se os valores determinados para definição de Síndrome Metabólica do consenso da IDF (63):

TABELA 4.2 Diagnóstico de dislipidemia relacionada a resistência à insulina

Triglicerídeos*	≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L)
HDL colesterol*	Mulheres < 50mg/dl (1.30 mmol/L)

**ou em tratamento com drogas hipolipemiantes*

Proteína C Reativa

A determinação quantitativa (ultra-sensível) da PCR no soro foi feita através do método imunonefelométrico por concentração de partículas, utilizando-se o reagente N High Sensivity CRP® da Dade Behring®, USA. A faixa de referência fornecida pelo fabricante foi de 1,69 a 2,87 mg/l com coeficiente de variação intra-ensaio de 3,5% e inter-ensaio de 3,4%.

Fibrinogênio

O fibrinogênio plasmático foi medido pelo método coagulométrico de Clauss automatizado no equipamento BCS Dade Behring® utilizando-se o reagente Multifibren U Dade Behring®, USA. O intervalo de referência fornecido pelo fabricante é 200-400 mg/l. A precisão do reagente Multifibren U no equipamento BCS foi determinada com os Plasmas Controle Normal e Patológico, com coeficiente de variação intra-ensaio de 2,9% e 7,2%, respectivamente. O coeficiente de variação inter-ensaio foi de 1,6% para os plasmas controle normal e 3,4% para os plasmas controle patológico. %.

Homocisteína

A homocisteína foi dosada utilizando-se o método de HPLC, com kit da marca Immundiagnostik® AG, Alemanha. Os limites de referência foram de 4 até 14,9 mcml/l; com coeficiente de variação intra-ensaio de 5,2% e coeficiente de variação inter-ensaio de 2,5%.

Ferritina

A medida de ferritina foi realizada através de ensaio imunométrico quimioluminescente, com kit da marca Beckman Coulter®, USA. Os valores de referência adotados foram de 10 a 307 ng/mL no sexo feminino. O coeficiente de variação intra-ensaio é de 2,6 a 3,9% e coeficiente de variação inter-ensaio de 4,1 a 6,3%.%.

Apolipoproteína A1

A Apolipoproteína A1 teve sua medida foi realizada pela técnica de nefelometria, com kit da marca Beckman Coulter®, USA. Os valores de referência considerados foram de 90 a 200 mg/dl, com coeficiente de variação intra-ensaio de 4,0% e coeficiente de variação inter-ensaio de 6,0%.

Apolipoproteína B

A Apolipoproteína B foi medida pela técnica de nefelometria, com kit da marca Beckman Coulter®, USA. Os valores de referência fornecidos foram de 30 a 100 mg/dl, com coeficiente de variação intra-ensaio de 4,0% e coeficiente de variação inter-ensaio de 6,0%.

Lipoproteína (a)

A medida de lipoproteína (a) foi realizada pela técnica de nefelometria, com kit da marca Beckman Coulter®, USA. O valor de referência para normalidade é de até 30 mg/dl. O coeficiente de variação intra-ensaio é de 3,2% e coeficiente de variação inter-ensaio de 3,6%.

Leptina

A leptina foi medida pela técnica de radioimunoensaio, com kit da marca Linco Research ®, USA. Os valores de referência fornecidos pelo fabricante foram até 18,5 ng/mL, no sexo feminino em pacientes com IMC até 27 kg/m². O coeficiente de variação intra-ensaio é de 3,4 a 8,3% e o coeficiente de variação inter-ensaio de 3,0 a 6,2%.

Teste para detecção de infecção pelo HIV

A pesquisa de anticorpos anti-HIV foi realizada através de ensaio imunoenzimático de micropartículas quimioluminescentes, com pesquisa simultânea de 5 antígenos recombinantes de grupo M do HIV-1: peptídeo sintético P36, peptídeo recombinante do envelope de HIV-2, proteína recombinante do grupo O do HIV-1, GP41 e anticorpo monoclonal anti-P24. O sistema utilizado foi o Architect HIV Ag/Ab Combo, da marca Abbot®, USA. O índice de *cut-off* para o resultado ser considerado não reagente foi inferior a 1,0.

AVALIAÇÃO DENSITOMÉTRICA

A densitometria de corpo inteiro foi realizada na Clínica DENSSO (Centro de Diagnóstico e Pesquisa de Osteoporose). O aparelho utilizado foi o da marca GE LUNAR PRODIGY ADVANCE software versão 9.5, modelo LNR 41569 da marca GE® Healthcare, Bélgica. Os exames foram todos realizados no mesmo aparelho, com a mesma técnica e no mesmo local.

Os parâmetros avaliados pela DEXA foram:

- Massa Magra, Massa Gorda e Massa óssea (g)
- Tecido Livre de Gordura (g): valor correspondente à soma da massa óssea e da massa magra
- Gordura Corporal Total, Troncular, Membros Superiores (MMSS) e Membros Inferiores (MMII) (%)
- Padrão andróide de distribuição de gordura (%): região localizada entre a linha de demarcação do início da pelve (limite inferior), a linha dos braços (limites laterais) e a linha demarcada acima da bacia na posição equivalente a 20% da distância entre a pelve e o colo femoral (limite superior) (Figura 5)
- Padrão ginecóide de distribuição de gordura (%): região localizada entre as linhas demarcadas abaixo da bacia em distâncias equivalentes a 1,5 e 2 vezes a altura da região andróide (limites superior e inferior, respectivamente). Os limites laterais correspondem às linhas de demarcação da porção externa das pernas (Figura 5)
- A partir dos valores obtidos com a densitometria, calculou-se o *Fat Mass Ratio* (FMR), índice correspondente à razão entre os percentuais de gordura troncular e de membros inferiores, e a *Relação Andróide / Ginecóide* (RAG), índice correspondente à razão entre os percentuais de padrão andróide e padrão ginecóide de distribuição de gordura

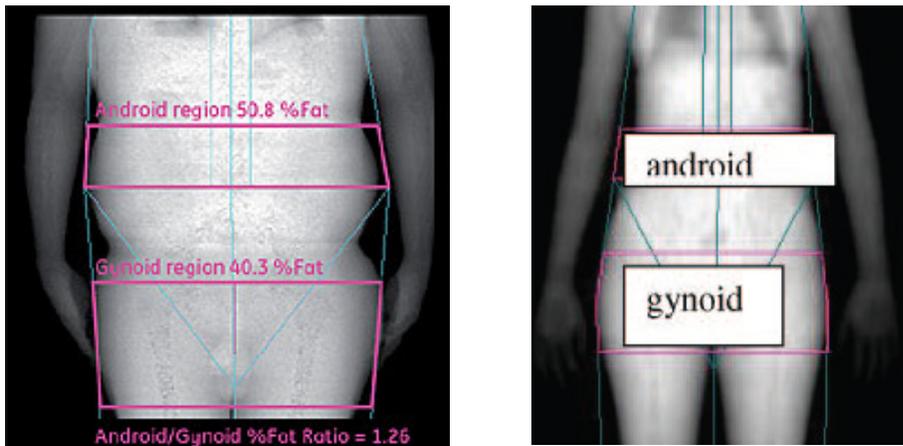


FIGURA 5 Padrões andróide e ginecóide de distribuição de gordura

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados relativos às variáveis estudadas foram armazenados em planilha eletrônica Excel. A análise estatística foi realizada pelos seguintes métodos:

- para comparação de variáveis laboratoriais e densitométricas entre os grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney;
- o coeficiente de correlação de Spearman foi usado para medir o grau de associação entre as variáveis laboratoriais e densitométricas no grupo com lipodistrofia;
- a curva ROC foi utilizada para identificar o melhor ponto de corte para o índice FMR na discriminação entre o grupo controle e o grupo em estudo.
- a análise de regressão linear múltipla foi realizada para verificar a influência simultânea das variáveis densitométricas sobre HDL-c, triglicerídeos e leptina

Foram aplicados testes não-paramétricos com critério de determinação de significância de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

5 RESULTADOS

No total, foram incluídas 29 mulheres, 15 no grupo da lipodistrofia familiar (LF) e 14 no grupo controle.

5.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR

As 15 pacientes selecionadas para o grupo em estudo possuíam quadro clínico de lipodistrofia familiar – avaliado pela presença de história familiar positiva, pelo número e pela intensidade das características de lipodistrofia familiar no momento da avaliação clínica. Os achados das pacientes selecionadas estão compilados na tabela 5.1.

TABELA 5.1 Características clínicas e metabólicas das pacientes com Lipodistrofia Familiar

Fenótipo	Característica avaliada	N	%
Alteração Metabólica	DM2	9	60
	HDL-c baixo	14	93,3
	Hipertrigliceridemia	13	86,6
Característica Clínica Essencial	Ausência generalizada de gordura corporal e pseudo-hipertrofia muscular generalizada	2	13,3
	Ausência de tecido adiposo subcutâneo palpável em membros superiores ou membros inferiores	13	86,6
Características Clínicas Secundárias	Acúmulo preferencial de gordura em região cervical, face ou tronco	13	86,6
	Acantose nigricans cervical ou axilar	15	100
Síndrome dos Ovários Policísticos	Hirsutismo	12	60
	Irregularidade Menstrual (oligomenorréia)	9	
	Ovários policísticos ao ultra-som	3	

Quanto à história familiar, todas as pacientes relatavam pelo menos um dos seguintes: familiares de primeiro grau com diagnóstico de DM2 e/ou doença coronariana precoce, consanguinidade e/ou existência de familiares com fenótipo similar.

Entre as 15 pacientes incluídas, 2 tinham fenótipo clínico de lipodistrofia familiar generalizada e 2 tinham diagnóstico estabelecido de LFPD2, confirmado em estudo genético prévio. As demais 11 mulheres tiveram seu sangue encaminhado para análise molecular com pesquisa de mutações nos éxons 1 a 12 do códon 482 do gene LMNA. Destas, até o momento 5 tiveram a mutação LMNA confirmada e 5 descartaram a possibilidade de mutação neste *loci*. Uma paciente com fenótipo altamente sugestivo de LFPD2 aguarda o resultado da análise.

FIGURA 6 Fluxograma dos resultados de estudo genético do grupo de casos

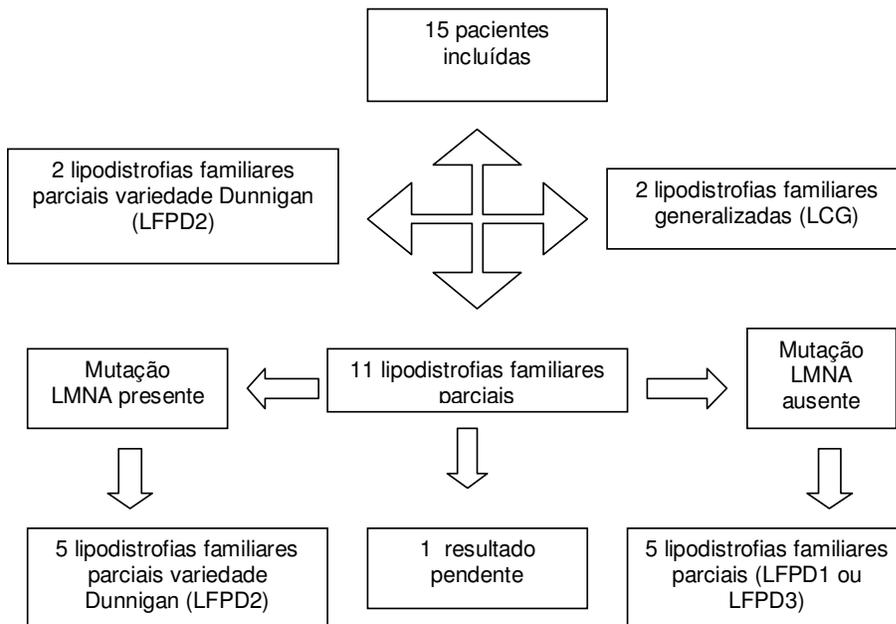


TABELA 5.2 Características clínicas, fenotípicas e genótípicas das pacientes com lipodistrofia familiar

P	Características de lipodistrofia			Fenótipo Clínico	História Pessoal	Mut. LMNA
	#Met.	Gordura SC	#SOP			
1*	1	Cervical	2	LFPD2	SOP	R482Q
2*	2	Cervical e facial	1	LFPD2	DAC documentada DM2 e HAS	R482Q
3*	1	Cervical	2	LFPD2	SOP e HAS	R482Q
4	2	Cervical e facial	3	LFPD2	DM2, HAS e SOP	R482W
5**	1	Cervical e facial	3	LFPD2	DM2, HAS e SOP	R482W
6	2	Cervical e facial	3	LFPD2	DM2, HAS e SOP Miocardiopatia dilatada	R482W
7	2	Troncular	1	LFPD1 ou 3	DM2 e HAS	ausente
8	2	Troncular	1	LFPD1 ou 3	DM2 e HAS	ausente
9***	2	Troncular	1	LFPD1 ou 3	HAS e DAC Apnéia do sono	ausente
10***	1	Troncular	2	LFPD1 ou 3	HAS e SOP	ausente
11****	2	Facial, cervical e troncular	1	LFPD1 ou 3	HAS e DM2 Lipomatose simétrica múltipla	ausente
12	2	Ausente	1	LCG	DM2	–
13	2	Ausente	2	LCG	DM2 e SOP Hepatoesplenomegalia Cistos ósseos	–
14 **	1	Cervical	2	LFPD2	DM2 e SOP	R482W
15	2	Facial e cervical	2	LFPD2	HAS DM2 SOP	pendente

P- paciente

#Met. - número de alterações metabólicas presentes

#SOP- número de características de Síndrome dos Ovários Policísticos presentes

Gordura SC- região de acúmulo preferencial de gordura subcutânea

LCG- Lipodistrofia Congênita Generalizada

LFPD1- Lipodistrofia Familiar parcial variedade Kobberling

LFPD2- Lipodistrofia Familiar parcial variedade Dunnigan

LFPD3- Lipodistrofia Familiar parcial associada a mutações PPAR γ

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2

DAC- Doença Arterial Coronariana

Mut LMNA- Mutação do gene codificador das lamina A/C

R482Q- substituição da arginina pela guanidina no códon 482

R482W- substituição da arginina pelo triptofano no códon 482

* As pacientes 1,2 e 3 são irmãs e apresentam história familiar de DM2, DAC e consanguinidade

**As pacientes 5 e 14 são primas e apresentam história familiar de DM2 e DAC e outros familiares com o mesmo fenótipo

***As pacientes 9 e 10 são irmãs e apresentam história familiar de DM2, DAC e HAS

**** A paciente 11 apresenta quadro clínico de lipomatose simétrica múltipla e história familiar de DAC, DM2 e consanguinidade

5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO GRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR

ACHADOS ANTROPOMÉTRICOS E DENSITOMÉTRICOS

A estatística descritiva e o valor p estimado a partir da comparação entre os grupos LF ($n = 15$) e controle ($n = 14$) estão mostrados na tabela 5.3.

Observou-se que o grupo LF apresentou:

- percentuais de gordura total, troncular, de membros inferiores e de gordura com padrão de distribuição ginecóide significativamente menores do que o grupo controle ($p \leq 0,001$);
- massa gorda e percentual de gordura com padrão de distribuição andróide e de membros superiores significativamente menores do que o grupo controle ($p \leq 0,019$);
- massa magra e FMR significativamente maiores do que o grupo controle ($p \leq 0,0001$).
- Relação cintura / quadril (RCQ) e Relação Andróide/ Ginecóide (RAG) significativamente maiores do que o grupo controle ($p \leq 0,0005$).

Não houve diferença significativa na idade, peso e IMC entre os dois grupos.

A figura 7 apresenta a comparação dos percentuais de gordura troncular e de membros inferiores dos grupos LF e controle. A figura 8 demonstra os padrões andróide e ginecóide de distribuição da gordura entre os grupos.

TABELA 5.3 Análise das variáveis numéricas antropométricas e densitométricas dos grupos Lipodistrofia Familiar e controle

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	P valor
Idade	controle	14	42,8	11,5	44	28,3	59,4	0,67
	LF	15	41,6	14,4	42,9	19,4	67,6	
Peso (Kg)	controle	14	67,8	7,4	68,5	55,3	80,6	0,24
	LF	15	74,3	14,8	71,02	59,1	114,2	
IMC (Kg/m²)	controle	14	25,7	3,7	23,8	21,3	32	0,43
	LF	15	28,0	6,5	27,4	20,5	45,5	
Gordura Total (%)	controle	14	43,5	6,1	44,25	32,2	51,5	0,0006*
	LF	15	24,5	12,9	18,4	5,1	46,6	
Gordura Troncular(%)	controle	14	43,9	7,4	46,05	28,1	52,2	0,0016*
	LF	15	28,8	13,2	25,5	5,4	50	
Gordura Membros Superiores(%)	controle	14	40,3	5,6	42,55	30,3	46,4	0,019*
	LF	15	23,4	15,9	15,8	4,2	45,5	
Gordura Membros Inferiores(%)	controle	14	47,3	6,0	45,85	40	57,7	0,0001*
	LF	15	18,6	13,3	11,6	4,4	46,9	
Massa Gorda (g)	controle	14	28,7	6,4	27,52	18,17	40,11	0,011*
	LF	15	18,6	13,2	13,2	2,86	46,91	
Massa Magra (g)	controle	14	36,7	3,5	36,7	29,02	42,36	0,0001*
	LF	15	52,4	9,0	50,66	41,55	72,97	
Gordura Andróide (%)	controle	14	47,1	8,9	49,7	29,2	57,6	0,011*
	LF	15	32,2	15,8	27,2	4,7	57,3	
Gordura Ginecóide(%)	controle	14	51,4	5,0	50,5	43,3	59,7	0,0001*
	LF	15	26,2	12,1	23,6	6,1	49,7	
FMR	controle	14	0,927	0,114	0,900	0,700	1,170	0,0001*
	LF	15	1,774	0,497	1,710	1,030	2,530	
R C/Q	controle	14	0,796	0,074	0,770	0,700	0,940	0,0001*
	LF	15	0,981	0,089	0,980	0,800	1,130	
R A/G	controle	14	0,910	0,116	0,927	0,674	1,068	0,0005*
	LF	15	1,245	0,264	1,179	0,770	1,588	

p- p valor pelo teste de Mann Whitney

DP- Desvio Padrão

*- diferença significativa

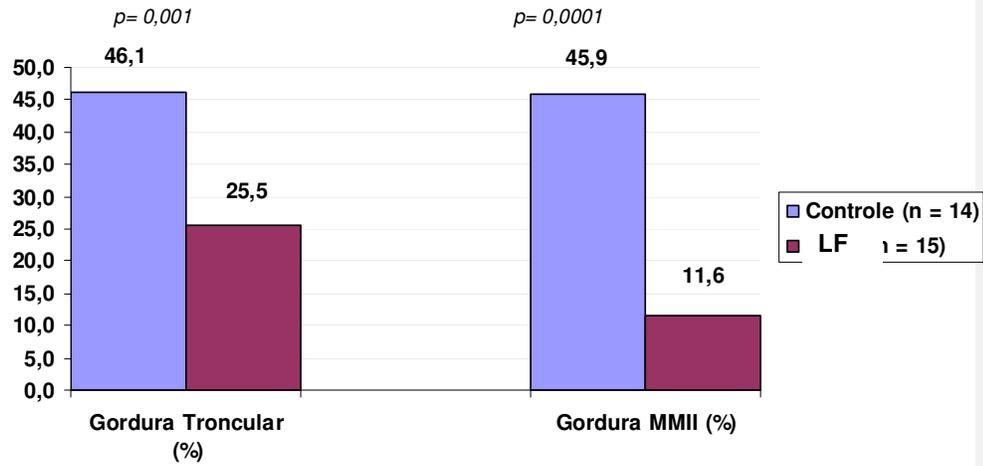


FIGURA 7 Percentuais de gordura troncular e de membros inferiores nos grupos Lipodistrofia Familiar e Controle

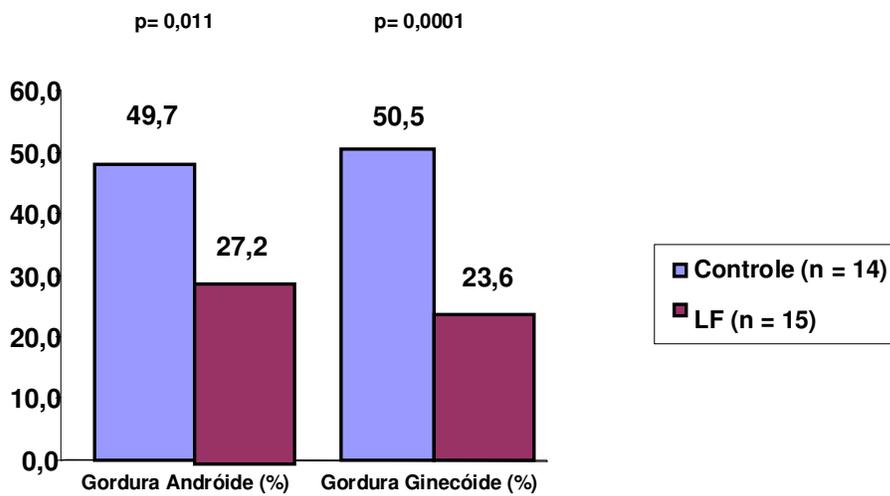


FIGURA 8 Comparação dos padrões andróide e ginecóide de distribuição da gordura nos grupos Lipodistrofia Familiar e controle

IDENTIFICAÇÃO DO VALOR DE CORTE DO ÍNDICE FMR NA DISCRIMINAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E LIPODISTROFIA FAMILIAR

O melhor ponto de corte (*cut-off*) do índice FMR para o grupo com lipodistrofia familiar calculado pela curva ROC (*receiver operator characteristic*) foi **FMR \geq 1,10**.

A tabela 5.4 fornece as medidas de acurácia e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) do índice FMR \geq 1,10 para o grupo LF (n = 15) em relação ao controle (n = 14).

TABELA 5.4 Medidas de acurácia do índice FMR \geq 1,10 para as Lipodistrofias Familiares

Medidas	%	LI 95%	LS 95%
Sensibilidade	86,7	69,5	100
Especificidade	92,9	79,4	100
Valor preditivo positivo (VPP) =	92,9	79,4	100
Valor preditivo negativo (VPN) =	86,7	69,5	100
Acurácia	89,7	78,6	100

LI 95%: Limite inferior de 95%

LS 95%: Limite superior de 95%

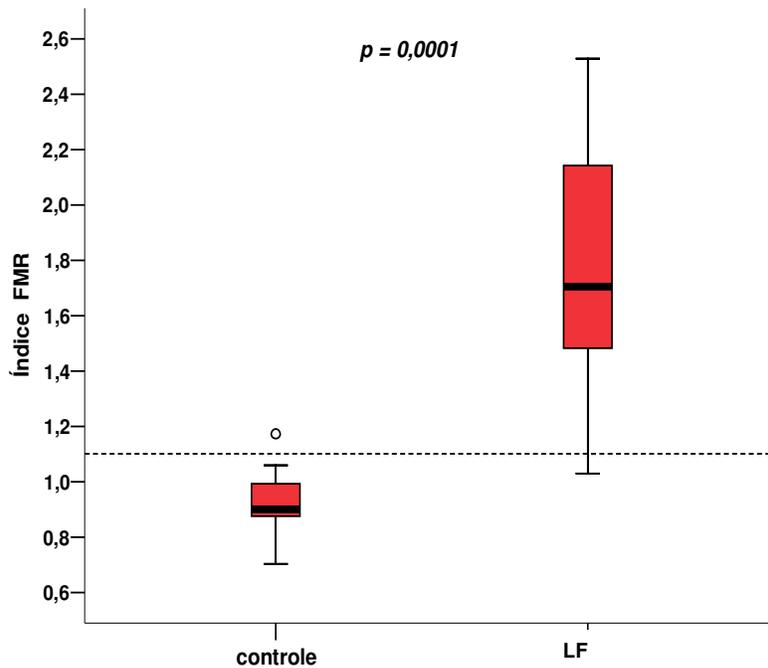


FIGURA 9 Gráfico do índice *Fat Mass Ratio* (FMR) nos grupos Lipodistrofia Familiar (LF) e controle

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DO SUBGRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL VARIEDADE DUNNIGAN (LFPD2)

Foi realizada análise do subgrupo de pacientes com diagnóstico genético presuntivo ou confirmado de Lipodistrofia Familiar Parcial Variedade Dunnigan (LFPD2, n=8).

ACHADOS ANTROPOMÉTRICOS E DENSITOMÉTRICOS

A estatística descritiva e o valor p estimado a partir da comparação entre os grupos LFPD2 (n = 8) e controle (n = 14) estão mostrados na tabela 5.6.

Observou-se que o grupo LFPD2 apresentou:

- a massa gorda e o percentual de gorduras total, troncular, de membros superiores, de membros inferiores, e o percentual de distribuição de gorduras andróide e ginecóide significativamente menores do que o grupo controle ($p \leq 0,0005$);
- a massa magra e FMR significativamente maiores do que o grupo controle ($p \leq 0,0002$);
- Relação cintura / quadril (RCQ) e Relação Andróide/ Ginecóide (RAG) significativamente maiores do que o grupo controle ($p \leq 0,003$).

Não houve diferença significativa na idade, peso e IMC entre os dois grupos.

A figura 10 demonstra a distribuição de gordura corporal nos grupo LFPD 2 e controle. A figura 11 apresenta o gráfico que demonstra a comparação do índice FMR entre os grupos.

TABELA 5.5 Análise das variáveis numéricas antropométricas e densitométricas dos grupos LFPD2 e controle

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Idade	controle	14	42,8	11,5	44	28,3	59,4	0,056
	LFPD2	8	33,4	10,0	29,7	19,4	46,6	
Peso (Kg)	controle	14	67,8	7,4	68,5	55,3	80,6	0,91
	LFPD2	8	68,4	9,3	65,95	60,4	87,9	
IMC (Kg/m²)	controle	14	25,7	3,7	23,8	21,3	32	0,45
	LFPD2	8	24,6	2,8	23,9	20,5	28,1	
Gordura Total (%)	controle	14	43,5	6,1	44,25	32,2	51,5	0,0001*
	LFPD2	8	18,1	4,8	16,4	13,1	27,6	
Gordura Troncular(%)	controle	14	43,9	7,4	46,05	28,1	52,2	0,0002*
	LFPD2	8	23,5	6,3	21,1	17,3	34,4	
Gordura Membros Superiores (%)	controle	14	40,3	5,6	42,55	30,3	46,4	0,0001*
	LFPD2	8	13,3	4,3	12,55	7,5	22,1	
Gordura Membros Inferiores (%)	controle	14	47,3	6,0	45,85	40	57,7	0,0001*
	LFPD2	8	11,8	3,4	11,35	7	19,1	
Massa Gordura (g)	controle	14	28,7	6,4	27,52	18,17	40,11	0,0001*
	LFPD2	8	11,5	2,7	11,305	8,01	16,33	
Massa Magra (g)	controle	14	36,7	3,5	36,7	29,02	42,36	0,0002*
	LFPD2	8	52,9	10,4	52,01	41,55	72,97	
Gordura Andróide (%)	controle	14	47,1	8,9	49,7	29,2	57,6	0,0005*
	LFPD2	8	25,4	8,1	22,5	17,9	39	
Gordura Ginecóide(%)	controle	14	51,4	5,0	50,5	43,3	59,7	0,0001*
	LFPD2	8	22,2	5,4	22,15	15,8	32,2	
FMR	controle	14	0,927	0,114	0,900	0,700	1,170	0,0001*
	LFPD2	8	2,033	0,374	1,860	1,620	2,530	
R C/Q	controle	14	0,8	0,1	0,77	0,7	0,94	0,002*
	LFPD2	8	0,9	0,1	0,93	0,8	1,04	
R A/G	Controle	14	0,910	0,116	0,927	0,674	1,068	0,003*
	LFPD2	8	1,168	0,206	1,177	0,802	1,492	

p- p valor pelo teste de Mann Whitney

DP- Desvio Padrão

*- diferença significativa

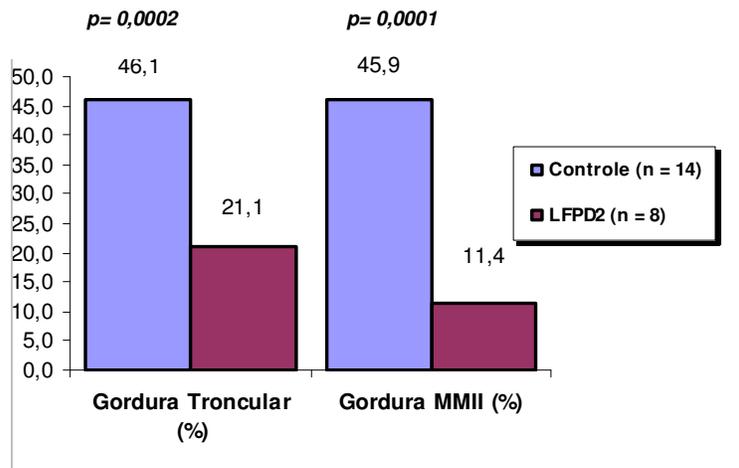


FIGURA 10 Percentuais de gordura troncular e de membros inferiores nos grupos LFPD2 e controle

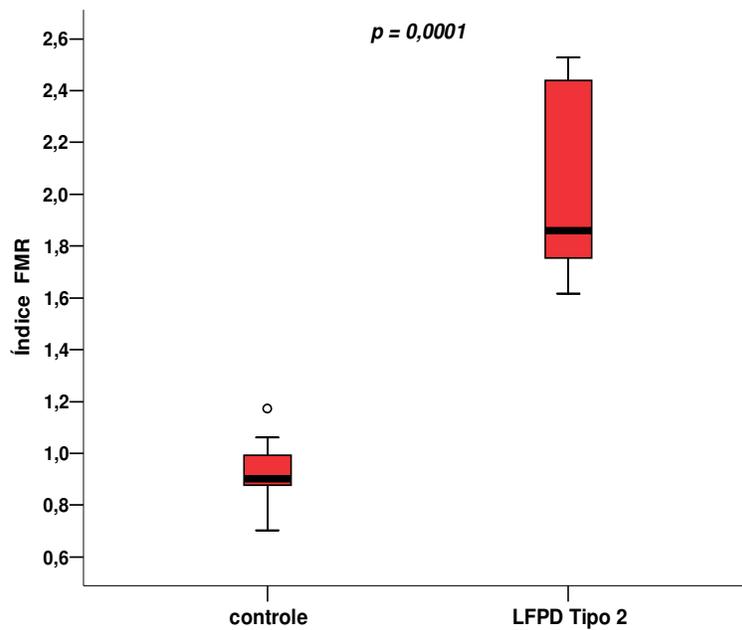


FIGURA 11 Gráfico do índice *Fat Mass Ratio* no grupo LFPD 2

5.4 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO

Com o objetivo de verificar se existe correlação significativa entre as variáveis laboratoriais e densitométricas no grupo LF (n=15), foi realizada a análise pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. A tabela 5.8 fornece o coeficiente de Spearman (r_s), seu respectivo nível descritivo (p) e o número de casos considerados (n) para cada correlação.

As correlações dos parâmetros com amostra de tamanho reduzido (perda de dados) não foram calculadas.

Houve correlação significativa entre:

- **gordura de membros inferiores (%) e HDL-c** ($r_s = 0,673$; $p = 0,006$).;
- **gordura de membros inferiores (%) e triglicerídeos** ($r_s = -0,518$; $p = 0,048$).
- **gordura total (%) e leptina** ($r_s = 0,704$; $p = 0,003$).
- **gordura troncular (%) e leptina** ($r_s = 0,702$; $p = 0,004$).
- **gordura de membros inferiores (%) e leptina** ($r_s = 0,742$; $p = 0,002$).
- **massa gorda (g) e leptina** ($r_s = 0,738$; $p = 0,002$)
- **padrão andróide de distribuição de gordura (%) e leptina** ($r_s = 0,754$; $p = 0,001$)
- **padrão ginecóide de distribuição de gordura (%) e a leptina** ($r_s = 0,715$; $p = 0,003$).

As análises de correlação da glicose de jejum, HbA1c, colesterol total, LDL-c, TGO, TGP, ácido úrico, homocisteína, peptídeo C, fibrinogênio, Lipoproteína

(a), apolipoproteína B e PCR com as demais variáveis densitométricas não apresentaram resultado significativo.

TABELA 5.6 Correlação de Spearman entre as variáveis laboratoriais e densitométricas no grupo Lipodistrofia Familiar.

Variável		Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	Gordura Total (%)	Gordura Troncular (%)	Gordura MMSS (%)	Gordura MMII (%)
HDL	r_s	0,474	0,459	0,567	0,547	0,527	0,673
	p	0,075	0,085	0,028	0,035	0,043	0,006
	n	15	15	15	15	15	15
VLDL	r_s	-0,025	-0,063	-0,286	-0,248	-0,279	-0,522
	p	0,93	0,82	0,30	0,37	0,31	0,046
	n	15	15	15	15	15	15
Triglicerídeos	r_s	-0,029	-0,057	-0,279	-0,239	-0,271	-0,518
	p	0,92	0,84	0,31	0,39	0,33	0,048
	n	15	15	15	15	15	15
Leptina	r_s	0,565	0,592	0,704	0,702	0,620	0,742
	p	0,028	0,020	0,003	0,004	0,014	0,002
	n	15	15	15	15	15	15

Variável		Massa Gordura (g)	Massa Magra (g)	Gordura Andróide (%)	Gordura Ginecóide (%)	FMR
HDL	r_s	0,551	-0,343	0,551	0,610	-0,495
	p	0,033	0,21	0,033	0,016	0,061
	n	15	15	15	15	15
VLDL	r_s	-0,256	0,350	-0,357	-0,370	0,474
	p	0,36	0,20	0,19	0,17	0,075
	n	15	15	15	15	15
Triglicerídeos	r_s	-0,243	0,357	-0,350	-0,368	0,479
	p	0,38	0,19	0,20	0,18	0,071
	n	15	15	15	15	15
Leptina	r_s	0,738	-0,118	0,754	0,715	-0,425
	p	0,002	0,68	0,001	0,003	0,11
	n	15	15	15	15	15

r_s : coeficiente de correlação de Spearman;
 p : nível descritivo;
 n : tamanho da amostra

5.5 ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA

A Análise de Regressão Linear Múltipla foi realizada para avaliar a influência simultânea das variáveis densitométricas sobre o **HDL-colesterol**, **Triglicerídeos** e **Leptina** nos pacientes com lipodistrofia familiar.

Observou-se que apenas **gordura total**, **FMR** e **gordura ginecóide** foram as variáveis que influenciaram os valores de HDL-colesterol, triglicerídeos e leptina, respectivamente

TABELA 5.7 Resultado da Análise de Regressão Múltipla.

Variável dependente	n	Equação da Regressão	P valor	R²
HDL	15	* gordura total	0,009	0,41
Triglicerídeos	15	* FMR	0,039	0,28
Leptina	15	* gordura ginecóide	0,0005	0,61

6 DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou a composição e distribuição da gordura corporal através da DEXA em um grupo de pacientes com lipodistrofia familiar comparado com um grupo de mulheres saudáveis.

6.1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR

Antes do advento da biologia molecular, a classificação das lipodistrofias era baseada nas características clínicas observadas, entre as quais as mais importantes são o padrão e a extensão da perda de tecido adiposo e a evidência de hereditariedade. A definição das bases moleculares permitiu, mais recentemente, o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e o reconhecimento de quadros clínicos com apresentação atípica. Entretanto, o custo elevado e a heterogeneidade dos genótipos ainda limitam o uso do estudo molecular na prática clínica.

Em nosso estudo, a definição do quadro de lipodistrofia familiar baseou-se na presença de história familiar positiva acompanhada das características clínicas e metabólicas previamente sugeridas na literatura (1,18). Apesar da ausência de critérios bem definidos e da considerável confusão existente entre as nomenclaturas, outros estudos já haviam utilizado estes parâmetros para identificar pacientes com lipodistrofia familiar (36). Revisões mais recentes têm sugerido o uso de métodos de imagem para identificação dos fenótipos e para a formulação de hipóteses em estudos moleculares posteriores (1,10).

Em nossa avaliação, o alto grau de suspeição clínica pareceu suficiente para identificar as formas familiares de lipodistrofia (tabela 5.1). Entre as alterações metabólicas, 93,3% das pacientes apresentaram o HDL-colesterol baixo, o que por si só é um achado pouco comum em uma população de mulheres jovens (82,83). A característica de diminuição do tecido adiposo subcutâneo (critério essencial) e a acantose nigricans estiveram presentes em 100% dos casos.

Em nossa casuística, entre as 15 pacientes incluídas, 2 apresentavam fenótipo de LCG e 6 apresentaram mutações no gene *LMNA*, caracterizando o diagnóstico de LFPD2 (figura 6). A impossibilidade de pesquisa de mutações do gene *PPARG* consistiu uma limitação metodológica importante para classificação das demais pacientes com formas parciais como LFPD 1 ou 3.

A maioria dos pacientes com LFPD2 (75%) apresenta mutação em heterozigose substituindo glutamina, leucina ou triptofano pela arginina na posição 482 no éxon 8 do gene *LMNA* (1), dado que foi comprovado com nossos achados. Como descrito por Garg (47), a LFPD2 pode ter uma grande variabilidade em relação às formas de apresentação clínica. Isto parece se concretizar em nosso estudo. As pacientes 1,2 e 3, por exemplo, são irmãs com semelhante fenótipo à ectoscopia, mas diferentes no comportamento metabólico (tabela 5.2). Enquanto as pacientes 1 e 3 não são diabéticas e apresentavam teste de esforço negativo para isquemia, a paciente 2 teve diagnóstico de DM2 aos 40 anos de idade e, 4 anos após, manifestou DAC com angina instável e angioplastia com lesão triarterial.

Esta intensa heterogeneidade fica clara também quando se compara a pacientes 5, 6 e 14, com a mesma mutação (R482W) e diferentes manifestações clínicas (tabela 5.2). Apenas a paciente 6 apresentava fenótipo com alteração muscular (miocardiopatia dilatada com disfunção sistólica grave). O acometimento da musculatura lisa ou esquelética não é um achado característico, mas pode estar presente em alguns casos de LFPD2 (1,37,84). Vantyghem e cols estudaram 10 portadores da mutação *LMNA* R482W, entre os quais 7 apresentaram achados clínicos e histológicos de distrofia muscular em cintura pélvica (45). Curiosamente, o fenótipo muscular não estava relacionado à severidade da lipodistrofia e sim à presença de gotículas de gordura nas biópsias musculares.

As pacientes 7 a 11 foram classificadas como LFPD1 ou LFPD3, em vista das características observadas e da ausência da mutação *LMNA* (tabela 5.2). Sabe-se que, em ambos os subtipos, a gordura abdominal subcutânea é preservada e a perda de tecido adiposo em região glútea e membros inferiores é evidente. Entretanto, quando comparadas à variedade Dunnigan, pouco se sabe acerca destas duas formas clínicas, já que o número de casos descritos é pequeno e apenas a LFPD3 teve sua causa genética determinada. Análises de sequenciamento genético, para procura de mutações em regiões decodificadoras conhecidas, revelaram que em aproximadamente 50% dos casos de lipodistrofia familiar parcial não são encontradas mutações nos genes *LMNA* ou *PPARG* (10,11). As razões para isto incluem a provável existência de genes causadores ainda não identificados ou a presença de sequências *LMNA* e *PPARG* funcionalmente importantes e ainda não reconhecidas.

Recentemente, alguns pacientes com formas atípicas de LFPD2 têm sido descritos como fenótipos mais brandos. Savage e cols descreveram três famílias com mutação *LMNA* no éxon 11 (S583L) que apresentavam a gordura abdominal subcutânea preservada (85). Estes achados confirmam a variabilidade fenotípica e as complexas interações fenótipo/genótipo que caracterizam as laminopatias. A nosso ver, a LFPD1 pode corresponder apenas à variação do mesmo espectro da doença e não uma entidade distinta como tem sido descrita.

As pacientes 12 e 13, não aparentadas, apresentavam quadro clínico de Lipodistrofia Generalizada Congênita (LCG). Pelo quadro clínico observado em ambas, com preservação do tecido adiposo com função mecânica (regiões palmo-plantares, órbitas, couro cabeludo) e ausência de déficits cognitivos, é grande a possibilidade de tratar-se de LCG tipo 1, com mutação no gene *AGPAT2*, já mapeado no cromossomo 9. A paciente 13 apresenta ainda história familiar de consangüinidade (pai e mãe são primos de primeiro grau), achado consistente com os casos previamente descritos no Brasil (31,33).

6.2 ANÁLISE DO GRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR (LF)

Em nosso estudo, a medida de perímetros para estimativa da relação cintura/quadril (RCQ) demonstrou ser um bom parâmetro para avaliação de obesidade troncular, dado compatível com os achados na literatura (64). A medida de pregas cutâneas não foi realizada, pela aplicabilidade questionável em pacientes com lipodistrofia familiar. O método parte do pressuposto de que a maior parte da gordura corporal localiza-se no tecido

subcutâneo. Na realidade, neste tipo de aferição desconsidera-se o tecido adiposo contido nos compartimentos visceral e intermuscular, justamente aqueles com maior deposição de gordura nas pacientes com formas parciais de lipodistrofia.

Note-se que, na análise do percentual de gordura troncular, o grupo controle apresentou valores significativamente maiores do que o grupo LF (tabela 5.3). O mesmo é observado para a gordura de membros inferiores, em que os pacientes com lipodistrofia apresentam menos da metade dos valores percentuais do grupo controle, pareado para o mesmo IMC (figura 7). Mais uma vez, o percentual de gordura de distribuição andróide do grupo controle foi quase duas vezes maior do que o do grupo LF. A mesma observação é verificada para a gordura com padrão de distribuição ginecóide: os pacientes com lipodistrofia apresentam quase 50% menos deste tipo de gordura (figura 8). Esta é a característica marcante das lipodistrofias familiares parciais: a escassez de gordura periférica.

Na análise do FMR, observa-se que este componente (tecido adiposo periférico) foi o que mais contribuiu para a diferença encontrada em relação ao grupo controle. O ponto de corte ótimo encontrado foi $\geq 1,10$, com bons níveis de sensibilidade e especificidade (86,7% e 92,9%). Ainda mais, na análise de correlação com os exames laboratoriais demonstrou-se que o FMR foi a única variável densitométrica que se correlacionou independentemente com os níveis de triglicerídeos dos pacientes com lipodistrofia familiar. Apesar de apresentarem algum grau de significância estatística, a análise de outros índices como RCQ ou RAG não demonstrou

correlações ou pontos de corte tão definidos para a diferenciação destes pacientes com o grupo controle.

Bonnet e cols foram os primeiros autores a propor o cálculo do FMR, em um estudo controlado de 162 indivíduos infectados por HIV (5). Seus resultados apontaram um valor de $FMR = 1.3 \pm 0.2$, diferente do encontrado em nossa casuística (1.7 ± 0.5 ; tabela 5.3). É possível que o ponto de corte mais alto nas lipodistrofias familiares deva-se exatamente ao fato de predominar a escassez da gordura periférica e, naturalmente, serem lipodistrofias mais severas. De qualquer sorte, a acurácia diagnóstica de 89,7% para esse índice fica bem demonstrada com um ponto de corte acima de 1.1 (tabela 5.4).

O uso de exames de imagem para aumentar a acurácia do diagnóstico de lipodistrofias já está bem descrito no caso das formas adquiridas, relacionadas à infecção pelo HIV. Em 2006, um estudo comparou três modelos de definição de casos de lipodistrofia relacionada ao HIV em 600 pacientes em tratamento antiretroviral e seus controles (86). Os dois primeiros modelos, que utilizavam TC e DEXA ou apenas DEXA obtiveram boa sensibilidade no diagnóstico da LF, entretanto, o modelo que não utilizou exames de imagem apresentou baixo grau de concordância para definição de caso. Estes achados confirmam a limitação da avaliação clínica isolada para o diagnóstico de lipodistrofia em HIV. Esta afirmação torna-se ainda mais verdadeira quando extrapolada para as lipodistrofias familiares, doenças raras, nas quais a suspeita clínica é o elemento principal para o diagnóstico. Neste sentido, o cálculo do FMR parece ser uma ferramenta importante a ser utilizada em pacientes com suspeita clínica de lipodistrofia familiar,

especialmente com os valores de corte e níveis de significância aqui encontrados. Desta forma, assegura-se a necessidade de estudos com um maior número de pacientes para uma melhor avaliação do método.

6.3 ANÁLISE DO SUBGRUPO COM LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL VARIEDADE DUNNIGAN (LFPD2)

Entre as pacientes estudadas, oito apresentavam características fenotípicas da Lipodistrofia Familiar Parcial do tipo Dunnigan (LFPD2) e seis delas confirmaram a presença de mutações no gene *LMNA*. As diferenças observadas na análise global, tanto para as variáveis densitométricas quanto para as laboratoriais, puderam ser confirmadas neste subgrupo, porém com um nível de significância estatística maior. Este era um achado esperado, já que o grupo de pacientes com LFPD2 (n=8) corresponde a mais da metade do grupo LF (n=15).

Note-se que, neste subgrupo, a maioria das pacientes apresentava peso normal (média de IMC = 24,6). Ainda assim, a mediana de FMR encontrada para este subgrupo foi de 1.86, mais do que o dobro do valor encontrado para o grupo controle.

Diversos índices podem ser utilizados para avaliação da relação entre gordura central e periférica (RCQ, RAG, FMR). Em nosso estudo, percebe-se que a razão entre a gordura troncular e periférica (FMR) foi a variável menos influenciada pela variação de IMC e, portanto, demonstrou ser o melhor parâmetro a ser utilizado na avaliação dos pacientes com lipodistrofia familiar, inclusive no subgrupo com LFPD2.

6.4 ANÁLISES DE CORRELAÇÃO E REGRESSÃO LINEAR

Na análise de parâmetros densitométricos e laboratoriais do grupo com lipodistrofia familiar, os níveis de leptina correlacionaram-se diretamente com diversas variáveis densitométricas relacionadas à aferição de gordura, o que poderia ser explicado inicialmente por uma relação direta com conteúdo de gordura corporal total. Entretanto, na análise de regressão linear múltipla, observou-se que a única variável independentemente relacionada aos níveis de leptina foi a gordura ginecóide (tabela 5.9). Esta associação já havia sido observada previamente, conforme demonstraram alguns estudos em pacientes obesos que detectaram correlação inversa dos níveis de leptina com a RCQ (87) e relação direta com o padrão ginecóide de distribuição de gordura (87,88). Além disso, a hiperleptinemia observada em pacientes com predomínio de gordura periférica reforça o pressuposto de que a maior parte da expressão desta adipocina ocorre nos adipócitos localizados no compartimento subcutâneo e não no tecido adiposo visceral (89,90).

Curiosamente, o HDL-c se correlacionou positivamente com a gordura total, andróide e ginecóide. Este fato parece controverso, uma vez que em estudos com obesidade e/ou SM, esta correlação é inversa (63,91). Ainda mais, quando incluída num modelo de regressão linear múltipla, apenas a gordura total influenciou significativa e independentemente os valores de HDL-c. É possível aqui, que em se tratando de lipodistrofias, a presença de gordura funcione como uma proteção. Estudos prévios já haviam introduzido o conceito de “efeito-tampão” da gordura: em situações de balanço energético positivo, o tecido adiposo agiria suprimindo a liberação de ácidos graxos não esterificados na circulação e aumentando o clearance de triacilglicerol (92).

Em síntese, a presença de tecido adiposo, notadamente o periférico, captaria o excesso de gordura alimentar e evitaria sua circulação e depósito ectópico (92, 93). Fatores limitantes deste processo, tais como o desenvolvimento insuficiente da massa de tecido adiposo (observado nas lipodistrofias) ou a presença de adipócitos grandes e pouco diferenciados determinariam o aparecimento da “síndrome de deposição ectópica de gordura” e RI (93).

Diversos estudos já haviam relacionado o tamanho dos adipócitos com o tipo de distribuição de gordura e a presença de RI (94,95). Tankó e cols, estudando 290 mulheres obesas, observou que a presença de tecido adiposo periférico conferiu proteção contra adipocinas pró-inflamatórias (IL-6) produzidas no compartimento central e seus efeitos aterogênicos (95).

Ainda nas análises do grupo com lipodistrofia, os níveis de triglicédeos se correlacionaram inversamente com o percentual de gordura de membros inferiores. Esta mesma associação já havia sido observada por Van Pelt e cols (96) ao estudar 95 mulheres menopausadas, reforçando o conceito de proteção cardiovascular determinado pelo acúmulo de gordura periférica, especialmente em região glúteo-femoral (95,96).

Quando ajustado para as outras variáveis, o FMR foi o único parâmetro a com efeito independente sobre os triglicédeos. Nossos achados coincidem com aqueles disponíveis na literatura, conforme observado no Estudo de Redistribuição de Gordura e Mudanças Metabólicas na Infecção pelo HIV (FRAM), que avaliou evolutivamente com RNM 1183 pacientes infectados pelo HIV e 297 controles (76). Um dos braços do estudo, ao correlacionar os níveis de lípidos com a redistribuição regional de gordura, demonstrou níveis

maiores de triglicerídeos nos pacientes que apresentavam menos gordura subcutânea em membros inferiores e maior quantidade de tecido adiposo visceral (97) . Este estudo (76) demonstrou que os pacientes do grupo controle apresentavam, evolutivamente, maior acúmulo de gordura troncular do que os do grupo com lipodistrofia e que nos indivíduos com lipodistrofia a perda de gordura periférica não se correlacionava necessariamente com o acúmulo central de gordura. Isto comprova que, mais importante do que o acúmulo central de gordura, a diminuição de gordura periférica seria a característica essencial da lipodistrofia. Tais resultados dizem respeito à lipodistrofia relacionada ao HIV, mas nossos dados indicam que podem ser extrapolados às formas familiares **parciais**.

Comment [AGM1]: Acho que a discussão ficou excelente! Parabéns! Espero que a banca concorde comigo no elogio!

7 CONCLUSÃO

1- A avaliação da distribuição de gordura através da DEXA fornece subsídios para realização do diagnóstico fenotípico de lipodistrofia familiar.

2- O índice FMR $\geq 1,10$ é o valor de melhor acurácia no diagnóstico da lipodistrofia familiar.

3- Os resultados obtidos sugerem que a característica essencial em lipodistrofias é a ausência de gordura periférica.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garg A. **Acquired and Inherited Lipodystrophies.** N Engl J Med 2004; 350:1220-1234.
2. Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM et al. **In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry.** J Appl Physiol. 1997; 83(2):623-630.
3. Norcross J, Van Loan MD. **Validation of fan beam dual energy X-ray absorptiometry for body composition assessment in adults aged 18-45 years.** Br J Sports Med 2004; 38:472-476.
4. Cavalcanti RB, Cheung AM, Raboud J, Walmsley S. **Reproducibility of DXA estimations of body fat in HIV lipodystrophy: implications for clinical research.** J Clin Densitom 2005; 8(3):293-297.
5. Bonnet E, Delpierre C, Sommet A. **Total body composition by DXA of 241 HIV-negative men and 162 HIV-infected men: proposal of reference values for defining lipodystrophy.** J Clin Densitom 2005; 8(3):287-292.
6. Valerio CM, Godoy-Matos A, Moreira RO. **Dual-Energy X-ray Absorptiometry Study of Body Composition in Patients with Lipodystrophy.** Diabetes Care 2007, 30(7):1857-1859.
7. Snijder MB, Visser M, Dekker JM. **The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry.** Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(7):984-993.
8. Park YW, Hemsfield SB, Gallagher D. **Are dual-energy X-ray absorptiometry regional estimates associated with visceral adipose tissue mass?** Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(7): 978-983.
9. Clasey JL, Bouchard C, Teates CD. **The use of anthropometric and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measures to estimate total abdominal and abdominal visceral fat in men and women.** Obes Res 1999; 7(3):256-264.
10. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar S, Rutt BK. **Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism.** Journal of Lipid Research 2007, 48:1433-1444.
11. Garg A, Agarwal AK. **Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology.** Bioch Biophys Acta 2009, doi: 10.1016/j.bbalip.2008.12.014

12. Sudano I, Spieker LE, Noll G. **Cardiovascular disease in HIV infection.** Am Heart J. 2006; 151(6):1147-1155.
13. Chen D, Misra A, Garg A. **Lipodystrophy in Human immunodeficiency virus-infected.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (11): 4845-4856.
14. Capeau J, Magré J, Lascols O, Caron M, Béréziat V, Vigoroux C, Bastard JP. **Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies.** Biochemical Society Transactions 2005; 33:1073-1077.
15. Kim RJ, Wilson CG, Wabitsch M. **HIV protease inhibitor-specific alterations in human adipocyte differentiation and metabolism.** Obesity 2006; 14(6):994-1002.
16. *HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group.* **An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study.** Lancet 2003; 361:726-735.
17. Ferranini A, Milani D, Bottigelli M. **Two new cases of Barraquer-Simons Syndrome.** Am J Med Genet 2004; 126(4):427-429.
18. Garg A. **Lipodystrophies.** Am J Med 2000; 108: 143-152.
19. Misra A, Peethambaram A, Garg A. **Clinical features and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature.** Medicine (Baltimore) 2004; 83(1):18-34.
20. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y. **Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2395-2398.
21. Jasin HE. **Systemic Lupus erythematosus, partial lipodystrophy and hypocomplementemia.** J Rheumatol 1979; 6:43-50.
22. Hegele RA, Cao H, Liu DM. **Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy.** Am J Hum Genet 2006, 79 (2):383-389.
23. Lawrence RD. **Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia and other metabolic disturbances.** Lancet 1946;724-731.
24. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y. **Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2395-2398.

Formatted: Bullets and Numbering

26-25. Billings JK, Milgraum SS, Gupta AK. **Lipoatrophic panniculitis: a possible autoimmune inflammatory disease of fat. Report of three cases.** Arch Dermatol 1987; 123:1662-1666.

Formatted: Indent: Left: 0.26"

Formatted: Bullets and Numbering

27-26. Berardinelli W, Cordeiro JG, De Albuquerque D. **A New Endocrine-Metabolic Syndrome Probably due to a Global Hyperfunction of the Somatotrophin.** Acta Endocrinol (Copenh) 1953; 12(1):69-80.

Formatted: Indent: Left: 0.26"

Formatted: Bullets and Numbering

28-27. Seip M. **Lipodistrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome?** Acta Paediatr 1959; 48: 555-574.

Formatted: Bullets and Numbering

28. Chandalia M, Garg A, Vuitch F. **Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 1995; (80):3077-3081.

29. Van Maldergem L, Magre J, Khallouf TE. **Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy.** J Med Genet 2002; 39:722-733.

30. Simha V, Garg A. **Phenotypic Heterogeneity in Body Fat Distribution in Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy Caused by Mutations in the AGPAT2 or Seipin Genes.** J Clin Endocrinol and Metab 2003; 88(11):5433-5437.

31. Gomes KB, Fernandes AP, Ferreira CS. **Mutations in Seipin and AGPAT2 Genes Clustering in Consanguineous Families with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy from two separate Regions of Brazil.** J Clin Endocrinol and Metab 2004; 89(1) 357-361.

32. Agarwal AK, Simha V, Oral EA. **Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy.** J Clin Endocrinol and Metab 2003; 88:4840-4847.

33. Ae Kim C, Delepine M, Boutet E et al. **Association of a Homozygous Nonsense Caveolin-1 Mutation with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(4):1129-1134.

34. Garg A, Agarwal AK. **Caveolin-1: A New Locus for Human Lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(4):1183-1185.

35. Kobberling J, Wilms B, Katterman R. **Diabetes mellitus und familiare, partielle lipoatrophie.** In *Diabetes Mellitus, 2.* Intern Donaun-Synposium Verlag der Weiner Medizinischen Akademie 1971; 427-430.

36. Herbst K, Tannock LR, Deeb SS. **Kobberling type of familial partial lipodystrophy.** Diabetes Care 2003; 26(3):1819-1824.

37. Donadille B, Lacols O, Capeau J, Vigoroux C. **Etiological investigations in apparent type 2 diabetes: when to search for lamin A/C mutations?** *Diabetes Metab* 2005; 31:527-532.
38. Garg A, Peshock RM, Fleckenstein JL. **Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan Variety).** *J Clin Endocrinol and Metab* 1999; 84:70-174.
39. Haque WA, Oral EA, Dietz K. **Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan Variety.** *Diabetes Care* 2003; 26 (5):1350-1355.
40. Vigoroux C, Magre J, Vantyghem MC. **Lamin A/C: gene sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type Familial Partial Lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy.** *Diabetes* 2000; 49(11):1958-1962.
41. Garg A. **Gender differences in the prevalence of metabolic complications in Familial Partial Lipodystrophy (Dunnigan Variety).** *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1776-1782.
42. Hegele RA, Anderson CM, Wang J. **Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hiperinsulinemia, dyslipidemia, hipertension and diabetes.** *Genome Res* 2000; 10(5):652-8.
43. Hegele RA. **LMNA mutation predicts organ system involvement in laminopathies.** *Clin Genet* 2000; 68:31-34.
44. Lloyd DJ, Trembath RC, Shacklenton S. **A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies.** *Hum Mol Genet* 2002; 11:769-777.
45. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA. **Patients with Familial Partial Lipodystrophy Dunnigan Type Due to a LMNA R482W Mutation Show Muscular and Cardiac Abnormalities.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5337-5346.
46. Hegele RA, Cao H, Huff MW. **LMNA R482Q mutation associated with reduced plasma leptin concentration.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(9):3089-3093.
47. Garg A, Vinaitheerithan N, Weatherall PT. **Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin A/C gene.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):59-65.

48. Hegele RA, Cao H, Anderson CM. **Heterogeneity of Nuclear lamin A/C mutations in Dunnigan type familial partial lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9):3431-3435.
49. Agarwal AK, Garg A. **A novel heterozygous mutation in peroxime proliferator-activated receptor-gama gene in a patient with familial partial lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:408-411.
50. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF et al. **Dominant negative mutations in human PPAR gama associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension.** Nature 1999; 402: 880-883.
51. Francis GA, Li G, Casey R. **Peroxisomal Proliferator Activated Receptor-gama Deficiency in a Canadian Kindred with Familial Partial Lipodystrophy type 3 (FLPD 3).** BMC Medical Genetics 2006; 7:3.
52. Gurnell M. **Peroxisome proliferator-activated receptor-gama and the regulation of adipocyte function: lessons from human genetic studies.** Best Practice & Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19:501-523.
53. George S, Rochford JJ, Wolfrum C et al. **A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2.** Science 2004; 304:1325-1328.
54. Simha V and Garg A. **Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial Lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia.** J Clin Endocrinol Metab; 2002; 87 776-785.
55. Simha V, Agarwal AK, Oral EA. **Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2821-2824.
56. Jacob NK, Baptista F, Santos HG et al. **Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with atypical Werner s syndrome due to heterozygous Arg133Leu Lamin A/C mutation.** J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(12):6699-6706.
57. Monteiro AB, Filho JF. **Análise da composição corporal: uma revisão de métodos.** Rev Bras de Cineantrop e Desemp Hum 2002; 4(1):80-92.
58. Guedes DP. **Recursos Antropométricos para Análise de Composição Corporal.** Rev Bras Educ Fis Esp 2006; 20 (5):115-119.
59. Rezende B, Rosado L, Franceschini S et al. **Revisão critica dos métodos disponíveis para avaliação da composição corporal em**

- grandes estudos populacionais e clínicos.** Arch Latinoamerican Nutr 2007; 57(4): 327-334.
60. Woo S, Shin S, Yun YH. **Cut-off point of BMI and obesity-related comorbidities and mortality in middle-aged.** Obes Res 2004; 12(12): 2031-2040.
 61. Barndon LJ. **Comparison of existing skinfold equations for estimating body fat in African American and white women.** Am J Clin Nutr 1998; 67(6):1155-1161.
 62. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al, INTERHEART Study Investigators. **Obesity and risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study.** Lancet 2005; (366):1640-1649.
 63. Alvert, KG, Zimmet P, Shaw J. **Metabolic Syndrome- a new worldwide definition. A consensus statement of the International Diabetes Federation.** Diabet Med 2006; 23:469-480.
 64. Zamboni M, Armellini F, Milani MP. **Evaluation of regional body fat distribution: comparison between W/H ratio and computed tomography in obese women.** J Intern Med 1992; 232(4):341-347.
 65. Sun G, French CR, Glynn RM et al. **Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population.** Am J Clin Nutr 2005; 81(1): 74-78.
 66. Ellis, KJ. **Selected body composition methods can be used in field studies.** J Nutr 2001; 131:1589S-1595S.
 67. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. **Body composition assessment air-displacement plethysmography in adults and children: a review.** Am J Clin Nutr 2002; 75:453-467.
 68. Frisard MI, Greenway FL, Delany JP. **Comparison of methods to assess body composition changes during a period of weight loss.** Obes Res 2005; 13(5):845-854.
 69. Louis O, Verlinde S, Thomas M. **Between-centre variability versus variability over time in DXA whole body measurements evaluated using a whole body phantom.** Eur J Radiol 2006; 58(3):431-434.
 70. Hsu FS, Lenchik L, Nicklas BJ. **Heritability of Body Composition Measured by DXA in the Diabetes Heart Study.** Obes Res 2005;13(2):312-319.

71. Smith ED, Hudson J, Martin A et al. **Centralized assessment of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in Multicenter Studies of HIV-associated lipodystrophy.** HIV Clin Trials 2003; 4(1):45-49.
72. Kobayashi J, Tadokoro N, Watanabe M. **A novel method of measuring intra-abdominal fat volume using helical computed tomography.** Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(3):398-402.
73. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al. **Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity.** Metabolism 1987; (36):54-59.
74. Shinya T, Sato S, Akaki S. **Computed Tomography findings of Congenital Generalized Lipodystrophy: multiple nodular fatty liver and diffuse sclerosis bones.** Radiat Med 2007; 25(9):484-487.
75. Kullberg J, Angelhed JE, Lonn L. **Whole-body T1 mapping improves the definition of adipose tissue: consequences for automated image analysis.** J Magn Reson Imaging 2006; 24(2):394-401.
76. Tien PC, Benson C, Zolopa AR. The Study of ***Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM): methods, design and sample characteristics.*** Am J Epidemiol 2006; 163:860-869.
77. Josse G, Gensanne D, Aquilina C. **Human immunodeficiency virus atrophy induces modification of subcutaneous adipose tissue architecture: in vivo visualization by high-resolution magnetic resonance imaging.** Br J Dermatol 2009; 160(4):741-746.
78. Pandey SN, Pungavkar SA, Vaidya RA. **An imaging study of body composition including lipodeposition pattern in a patient of familial partial lipodystrophy (Dunnigan type).** J Assoc Physicians India 2005; 53:897-900.
79. Joy T, Kennedy BA, Al-Attar S. **Predicting abdominal adipose tissue among women with familial partial lipodystrophy.** Metabolism 2009; 58(6):828-834.
80. Al-Atar s, Pollex RL, Robinson JF. **Quantitative and qualitative differences in subcutaneous adipose tissue stores across lipodystrophy types shown by magnetic resonance imaging.** BMC Medical Imaging 2007; 7:3.
81. Ehrmann DA. **Polycystic Ovary Syndrome.** N Engl J Med 2005; 352 (12):1223-1236.
82. Carr MC. **The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6):2404-2411.

83. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. **Is there a menopausal metabolic syndrome?** *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(5):341-55.

~~82-84.~~ Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. **Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene.** *Am J Med* 2002; 112:549-555.

Formatted: Bullets and Numbering

85. Savage DB, Soos MA, Powlson A. **Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the LMNA gene.** *Diabetologia* 2004; 47(4):753-756.

~~83-86.~~ Law M, Puls R, Cheng AK. **Evaluation of the HIV lipodystrophy case definition in a placebo-controlled, 144-week study in antiretroviral-naive adults.** *Antivir Ther* 2006, 11(2):179-186.

Formatted: Bullets and Numbering

~~84-87.~~ Lonngvist F, Wennlund A, Arner P. **Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21(4):255-260.

Formatted: Bullets and Numbering

~~85-88.~~ Bennet FI, McFarlane-Anderson N, Wilks R. **Leptin concentration in women is influenced by regional distribution of adipose tissue.** *Am J Clin Nutrition* 1997; 66:1340-1344.

Formatted: Bullets and Numbering

~~86-89.~~ Garaulet M, Pérez-Llomas F, Fuente T. **Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones.** *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 657-666.

Formatted: Bullets and Numbering

~~87-90.~~ Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P. **Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women.** *Diabetes* 1998; 47:913-917.

Formatted: Bullets and Numbering

91. **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) of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III).** *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

Formatted: Indent: Left: 0.26"

~~92.~~

~~93-92.~~ Frayn KN. **Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux.** *Diabetologia* 2002; 45:1201-1210.

Formatted: No bullets or numbering, Tab stops: Not at 0.51"

~~94-93.~~ Ravussin E, Smith SR. **Increased fat intake, impaired fat oxidation and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.** *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:363-378.

~~95-94.~~ Azuma K, Heilbronn LK, Ravussin E, **Adipose tissue**

distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293:E435–E442.

| ~~96-95.~~ Tankó LB, Bruun JM, Alexandersen P. **Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity.** Circulation 2004; 110:2246-2252.

| ~~97-96.~~ Van Pelt RE, Jankowski CM, Gozanski WS. **Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women.** J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(8):4573-4578.

| ~~98-97.~~ Wohl D, Scherzer R, Heymsfield S. **The associations of regional adipose tissue with lipid and lipoprotein levels in HIV-infected men.** J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 48(1):44-52

9 ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Protocolo de Pesquisa:

ESTUDO DE COMPOSIÇÃO CORPORAL COM DENSITOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DEXA) EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA

OBJETIVOS DO ESTUDO

O estudo a ser realizado terá como objetivos:

- 1- Avaliar os dados de exame físico e exames laboratoriais de pacientes portadores de aspectos característicos de lipodistrofias (doença em que acontece diminuição da gordura em algumas partes do corpo e acúmulo em outras regiões, e que cursa com aumento das chances de diabetes tipo 2 e aumento dos níveis de colesterol e triglicéridos);
- 2- Realizar estudo de densitometria óssea de corpo inteiro do pacientes para observar o padrão da distribuição da gordura corporal ;
- 3- Realizar estudo de densitometria óssea de corpo inteiro de pessoas saudáveis com distribuição normal da gordura corporal para compará-las às dos pacientes estudados;

QUEM PODERÁ SER SELECIONADO PARA O ESTUDO?

Serão incluídos no estudo pacientes adultos de ambos os sexos com aparência típica de lipodistrofia e diabetes mellitus tipo 2, inscritos no Ambulatório de Diabetes ou de Síndrome Metabólica do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia- IEDE.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

- O paciente que estiver participando do estudo deverá comparecer a consulta de rotina previamente agendada no ambulatório de Metabologia, no IEDE. Serão feitas perguntas quanto a sua história médica (tempo de diabetes, medicações atualmente utilizadas), história de doenças na família e dados pessoais. Em seguida, será feito o exame clínico e tiradas fotos de corpo inteiro.
- Serão realizados exames de sangue para verificar níveis de colesterol e o controle do diabetes. Parte do sangue coletado ficará estocado no laboratório do IEDE para exames que não são ali realizados e para uma possível análise genética da mutação que possa estar envolvida no seu tipo de doença. Essas amostras poderão ser usadas em estudos posteriores, e os resultados obtidos serão comunicados aos respectivos pacientes.
- Serão realizados exames de densitometria óssea de corpo inteiro na DENSSO (Centro de Diagnóstico e Pesquisa de Osteoporose- Rua Visconde Silva, 32 Botafogo). Os exames não utilizam contraste iodado, não são invasivos (e portanto não acarretam riscos para a saúde), e serão realizados gratuitamente. O transporte para realização dos exames ficará por conta do paciente e não será financiado pelos pesquisadores.
- Em qualquer etapa, o paciente participante do estudo terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas ou informações adicionais. Os investigadores podem ser encontrados no seguinte endereço: Rua Moncorvo Filho 90 – Setor de Metabologia e no telefone (21) 2221 7577, ramal 1111, das 8 às 14 horas e nos telefones a seguir, em qualquer horário:

Dra. Cynthia M. Valério (21)81274060

Dr. Amélio Godoy-Matos (21) 93158787

Se o paciente participante do estudo ainda tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como paciente de pesquisa ou sobre a ética do estudo, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do IEDE, no endereço Rua Moncorvo Filho / 90 e no telefone (21) 2221-7577 ramal 1171.

CUSTOS

O paciente não terá despesas com os exames solicitados, em nenhuma fase da pesquisa e também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

BENEFÍCIOS

Durante a realização deste estudo, o paciente terá a oportunidade de avaliação através de exames que não são feitos normalmente na rotina (densitometria e ressonância), além de poder descobrir se existe algum familiar acometido e se sua doença está ligada a alguma causa genética.

PARTICIPAÇÃO / AFASTAMENTO DO ESTUDO

A participação do paciente é totalmente voluntária, tendo direito de sair em qualquer momento do estudo. Caso o paciente escolha não participar deste estudo ou retire seu consentimento durante o andamento do mesmo, não haverá penalização de nenhuma forma, o seu tratamento médico não será prejudicado e não haverá perda de qualquer benefício para o qual seja elegível.

CONFIDENCIALIDADE

Toda informação obtida durante este estudo, incluindo as fotos, os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são estritamente confidenciais e usada unicamente para fins de estatística e pesquisa médica. O paciente participante nunca será identificado pelo nome em qualquer resultado. O resultado da pesquisa, seja favorável ou não ao paciente, será relatado ao paciente e seus familiares, assim como divulgado em fontes científicas de publicação.

Em caso de apresentações, palestras médicas ou publicações científicas, será colocada uma tarja preta nos olhos em todas as fotos para evitar a identificação do paciente.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que fui adequadamente informado e esclarecido, pelos pesquisadores, quanto aos objetivos, procedimentos, benefícios e riscos do estudo “Estudo Densitométrico de Composição Corporal e Caracterização Fenotípica e Genotípica em Pacientes com Lipodistrofia Parcial dos Ambulatórios de Diabetes e de Síndrome Metabólica do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia.

Declaro ainda que, voluntariamente, concordo em participar deste estudo e que estou ciente que minha participação é estritamente confidencial. Eu entendi que posso interromper minha participação a qualquer momento e que isso não acarretará prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Após assinar, eu receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do paciente: _____

Documento de identidade: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

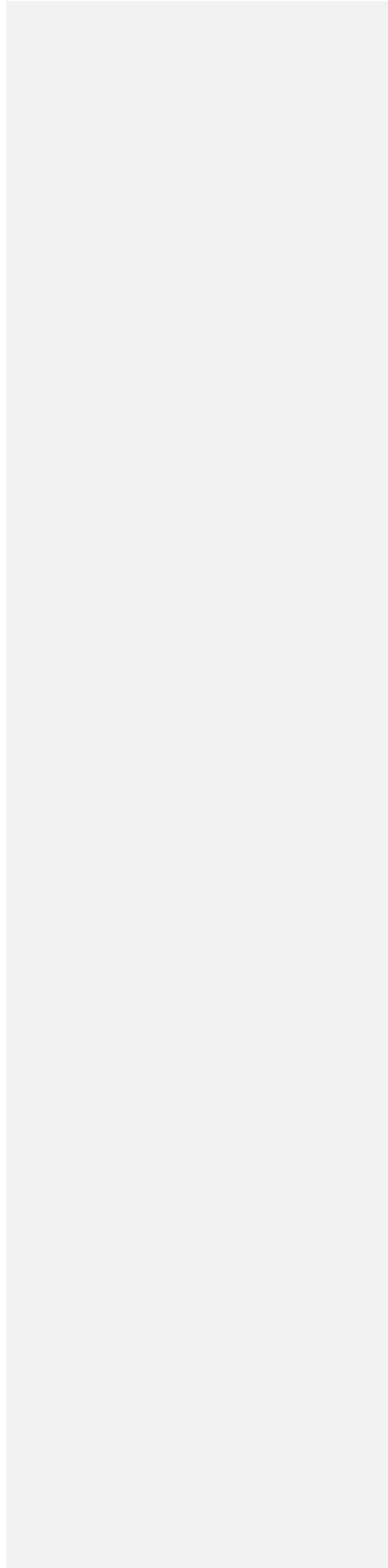
Assinatura do paciente: _____

Data da assinatura: _____

Nome do investigador: _____

Assinatura do investigador: _____

Data da assinatura: _____



ANEXO 2

Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione



Serviço de Metabologia

PROTOCOLO DE PESQUISA LIPODISTROFIAS

Data :

___/___/___

Prontuário :

FICHA CLÍNICA – VISITA 1

Identificação:

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____ CEP: _____

Telefone 1:(____) _____ Telefone 2: (____) _____ Cel: _____

E-mail: _____

Naturalidade: _____ Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____ Profissão: _____ Ocupação: _____

Escolaridade: _____

Sexo: ()M ()F

Situação conjugal: ()Solteiro ()Casado ou união estável ()Separado ()Viúvo

História da doença atual:

História da perda de tecido adiposo :

Idade de início: _____ anos

Circunstância: _____

Familiares atingidos com o fenótipo: Não Sim

Se sim, quais são? _____

Diagnóstico de DM: Não Sim

Idade do diagnóstico de DM _____ anos

4-3- Medicacões em uso: _____

Complicações do DM Não SimRetinopatia Não Sim

FO _____

Fotocoagulação há _____ anos

Nefropatia Não Sim

Microalbuminúria em _____ amostras Proteinúria 24h _____

Clarence de Creatinina _____

Neuropatia periférica Não SimNeuropatia autonômica Não Sim**História Fisiológica:**

Menarca aos _____ anos

Menopausa aos _____ anos

Ciclos

menstruais _____

G _____ P _____ A _____

Macrossomia Não SimDM Gestacional Não Sim Ignorado

Formatted: Bullets and
Numbering

História Patológica Progressa (cirurgias, internações prévias)História de pancreatite: Não SimHistória de RVM Não Sim Quando?

História de ATPC Não Sim Quando? _____

Outras Doenças associadas:

HAS Dislipidemia DAC AVC
 Apnéia do sono Artropatia Gota Colecistopatia

História familiar: (perguntar história de DM, DAC, HAS, dislipidemia, morte súbita)

Há consanguinidade? Sim Não Quem? _____

Há outros parentes afetados? Não Sim Quem são e qual a idade? _____**Heredograma:**

Condições e hábitos de vida:

Tabagismo: Sim Não _____ maços/dia Parou há _____ anos

Alcoolismo: Sim Não _____ Parou há _____ anos

Atividade física: Sim Não Tipo: _____
Frequência _____

Exame físico:

Sinais Vitais e Medidas Antropométricas :		
Peso:	Cintura:	PA:
Altura:	Quadril:	FC:
IMC -	Peso Ideal -	FR:

Ectoscopia: _____

ACV: _____

AR: _____

Abdome: _____

Tireóide: _____

Membros inferiores: _____

Sensibilidade Térmica _____ Tátil _____

Dolorosa _____ Vibratória _____

Reflexos _____

Acantose nigricans: Não Sim Onde? _____

Hirsutismo: Não Sim Onde? _____

Acne: Não Sim Onde? _____

Diagnóstico clínico:

Exames: Data ___/___/___ Laboratório _____

Glic Basal	TGO	Lp(a)	TSH
Glic 2h	TGP	Fibrinog	Uréia
Insulina	F. alc	Homoc	Creat
Peptídeo C	Gama GT	Leptina	Ac. Úrico
Pept C 2h	Bil T	Adiponect	Sódio
HbA1c	BD / BI	PCR	Potássio
Col T	Prot T	Ferritina	
LDL	Alb		
HDL	TAP		
VLDL	KPTT		
Trig	CPK		
ApoA1	VHS		
ApoB	Hemog		

ECG em anexo - Sim Não

Teste de esforço Não Sim _ _____

Data da próxima consulta -

Conduta: _____

Número do paciente no protocolo : _____

Atendido por: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)