



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

**Traballo
de fin de
grao**

Estudo das características fenotípicas e xenéticas
en homes con lipodistrofia parcial familiar

Estudio de las características fenotípicas y
genéticas en hombres con lipodistrofia parcial
familiar

Study of phenotypic and genetic characteristics in
men with familial partial lipodystrophy

Autora: Laura Rey Calvo

Titores: David Araújo Vilar
Sofía Sánchez Iglesias

Departamento:

Psiquiatría, Radioloxía, Saúde Pública,
Enfermaría e Medicina
Bioquímica e Bioloxía Molecular

Xuño 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela
para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

AGRADECEMENTOS	4
ABREVIATURAS	5
RESUMO	6
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. Introducción	8
1.1 Concepto de lipodistrofia	8
1.2. Lipodistrofias parciais familiares	8
1.3. Lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (Enfermidade de Dunnigan)	12
1.3.1. Diferenzas entre mulleres e homes na LDPF2	13
2. Hipóteses de traballo	15
3. Obxectivo	15
4. Material e métodos	16
4.1. Suxeitos	16
4.2. Estudo do fenotipo	16
4.2.1. Historia clínica	17
4.2.2. Antropometría	17
4.2.3. Análise de sangue	17
4.2.4. Probas de imaxe	18
4.2.5. Sistemas de puntuación.....	18
4.3. Estudo do xenotipo	19
4.3.1. Panel NGS de lipodistrofias	19
4.3.2. Secuenciación de Sanger do xene LMNA.....	19
4.4. Análise estatístico	23
4.4.1. Descrición de subgrupos e comparación	23
5. Resultados	25
5.1. Resultados do estudo do xenotipo	25
5.2. Resultados do estudo do fenotipo	26
5.2.1. Análise das variables comparando Grupo Problema fronte a Grupo FPLD2.....	26
5.2.2. Estudo das probas (Scores, FMR e mFMR).....	30
5.3. Nova comparativa (FPLD2 fronte a Novos FPLD2)	32
6. Discusión	33
7. Conclusións	37
8. Bibliografía	38
Anexos	43

AGRADECEMENTOS

Aos meus dous titores: a David Araújo, por abrirme as portas da UETeM e amosar a súa paixón pola medicina; a Sofía Sánchez, por ser guía e referente no camiño da investigación básica e por ser sempre mar en calma en épocas de tempestade.

A todos os membros do grupo, en especial: a Silvia Cobelo, por toda a paciencia depositada na miña curva de aprendizaxe; a Raquel Domínguez e Laura Rodríguez, por compartir connigo moitas risas e apertas, entre pipetas, auga milliQ e viaxes ao NanoDrop; e a Fermín Rey, por ser, incondicionalmente, compañeiro de batallas de primeiro a sexto curso.

A Isabel Segura, por potenciar e apoiar sempre a miña ilusión e “frikismo” pola ciencia.

E, por encima de todo, aos meus avós, pais e irmán, por ser exemplo a seguir en resiliencia, esforzo e, sobre todo, humildade. Sen vós, nada disto sería posible.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AST: aspartato aminotransferasa

ALT: alanina aminotransferasa

AUC: área baixo a curva

DXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry

DMO: densidade mineral ósea

ECVA: enfermidade cardiovascular aterosclerótica

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético (anticoagulante)

EEII: extremidades inferiores

EESS: extremidades superiores

FA: fosfatasa alcalina

FFM: fat free mass

FMR: fat mass ratio

GGT: gamma glutamil transferasa

HAD: herdanza autosómica dominante

HAR: herdanza autosómica recesiva

HDL: high density lipoproteins (proteínas de alta densidade)

HTA: hipertensión

IMC: índice de masa corporal

LDL: light density lipoproteins (proteínas de baixa densidade)

LD: lipodistrofia

LDPF: lipodistrofia parcial familiar

LDPF2: lipodistrofia parcial familiar tipo 2

MASLD: enfermidade hepática asociada con disfunción metabólica

mFMR: modified fat mass ratio

NGS: secuenciación de nova xeración

PBS: phosphate buffer solution (solución salina tamponada con fosfato)

PCR: reacción en cadea de polimerasa

TG: triglicéridos

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

RESUMO

A lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (LDPF2) é unha patoloxía infrecuente, pero non por iso deixa de ter importancia o seu diagnóstico. É unha enfermidade que se herda, na súa maioría, de xeito dominante, polo que debería haber o mesmo número de mulleres que homes diagnosticados. Porén, hai un claro desequilibrio a favor das primeiras, ademais de que, no caso dos segundos, gran parte deles descóbreuse a raíz das mulleres da familia. É por isto que se analizaron diferentes variables comparándoas entre homes xa diagnosticados fronte a aqueles susceptibles de serlo e con isto propúxose crear unha “Score” que permitise orientar o diagnóstico dos homes de xeito rápido e sinxelo, cunha alta especificidade. Por outra parte, estudáronse xeneticamente, mediante Sanger e NGS, os homes “problema” para comprobar a presenza ou ausencia dalgunha variante diagnóstica. Ademais, analizáronse probas de imaxe, como a densitometría, para valorar a distribución do tecido adiposo e ver se había alteracións significativas. Conclúese que se conseguiu deseñar un sistema de puntuación clínica que permite identificar, cunha especificidade maior do 90%, a aqueles homes con sospeita clínica de LDPF2.

Palabras chave Lipodistrofia parcial familiar tipo 2, homes, *LMNA*, Sanger, NGS, fenotipo, xenética, análise da composición corporal, sistema de puntuación.

RESUMEN

La lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (LDPF2) es una patología poco común, pero eso no significa que su diagnóstico no sea importante. Es una enfermedad que se hereda, en su mayoría, de forma dominante, por lo que debería haber el mismo número de mujeres que de hombres diagnosticados. Sin embargo, hay un claro desequilibrio a favor de las primeras, además de que, en el caso de los segundos, gran parte de ellos se descubren gracias a las mujeres de la familia. Es por ello, que se analizaron diferentes variables comparándolas entre hombres ya diagnosticados con aquellos susceptibles de serlo y con esto se propuso crear un “Score” que permitiera orientar el diagnóstico de los hombres de forma rápida y sencilla, con alta especificidad. Por otra parte, los hombres “problema” fueron estudiados genéticamente, utilizando Sanger y NGS, para verificar la presencia o ausencia de cualquier variante diagnóstica. Asimismo, se analizaron pruebas de imagen, como la densitometría, para evaluar la distribución del tejido adiposo y ver si existían alteraciones significativas. Se concluye que se consiguió diseñar un sistema de puntuación que permite identificar, con una especificidad mayor del 90%, a aquellos hombres con sospecha clínica de LDPF2.

Palabras clave Lipodistrofia parcial familiar tipo 2, hombres, *LMNA*, Sanger, NGS, fenotipo, genética, análisis de la composición corporal, sistema de puntuación.

ABSTRACT

Familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2) is a rare condition, but that doesn't mean its diagnosis isn't important. It's a disease that is mostly inherited in a dominant manner, the diagnosis should be as high in women as men. However, there is a clear imbalance in favor of the women, and in the case of the men, a large proportion of the diagnoses are due to female relatives. Due to this, different variables were analyzed, comparing men already diagnosed with those susceptible to the condition. The aim was to create a scoring system that would allow rapid, simple and highly specific diagnosis of men. Furthermore, the "problem" men were genetically studied using Sanger gene typing and NGS to verify the presence or absence of any diagnostic variant. Imaging tests, such as bone densitometry, were also analyzed to assess adipose tissue distribution and determine whether there were significant abnormalities. It is concluded that a scoring system was designed, which allows to identify, with a 90% specificity, those men with clinical suspicion.

Keywords Familial partial lipodystrophy tipe 2, men, *LMNA*, Sanger, NGS, phenotype, genetics, body composition analysis, scoring system.

1. Introducción

1.1 Concepto de lipodistrofia

As lipodistrofias (LD) son un conxunto de trastornos raros que afectan ao tecido adiposo, supoñendo, habitualmente, a perda do mesmo, sen que este se poida recuperar. Adoitan estar asociadas a diferentes alteracións metabólicas, como a hipertrigliceridemia, o colesterol-HDL baixo, a resistencia á insulina e a esteatose hepática.

En canto a súa prevalencia, algúns estudos estiman, para o conxunto das lipodistrofias, 3.07 casos por millón de persoas (95% CI, 2.30–4.02). No subtipo **xeneralizado**, apóstase por 0.23 casos por millón de persoas (95% IC, 0.06–0.59), mentres que as lipodistrofias **parciais** aproxímanse como 2.84 casos por millón de persoas (95% IC, 2.10–3.75) (1).

En función do grao de afectación, poden clasificarse en xeneralizadas, que afectan a case todo o corpo, parciais, cando se atinxen a grandes rexións corporais, e localizadas, cando só o fan en áreas moi circunscritas do tecido adiposo subcutáneo. En canto as súas principais causas, divídense en lipodistrofias familiares ou xenéticas e adquiridas (VIH, de base inmunolóxica...). (**Táboa 1**)

No seu diagnóstico diferencial, deberanse ter en conta a perda de peso grave por hipercatabolismo ou inxesta insuficiente (malnutrición, anorexia nerviosa, tirotoxicose, diabetes mellitus mal controlada, cancro avanzado, insuficiencia suprarrenal...), a síndrome de Cushing e a acromegalia. (2,3)

1.2. Lipodistrofias parciais familiares

Tendo en conta a súa rareza, resulta difícil coñecer con exactitude o número de casos. Porén, os últimos estudos estimaron, para a lipodistrofia parcial familiar (LDPF), unha prevalencia de 1,5 casos por millón de habitantes (1). Por outra banda, unha análise recente, feita a partir de rexistros médicos electrónicos e busca en bases de datos, informou dunha maior prevalencia, aproximadamente de 1 por cada 7588 individuos, destacando o posible infradiagnóstico destas síndromes, especialmente entre os profesionais sanitarios de fóra dos centros de tratamento especializados (4). Na **táboa 2**, explícanse, de xeito resumido, as características principais de cada unha delas.

Táboa 1. Clasificación de lipodistrofias. Fonte: modificado de Sociedade Española de Lipodistrofias (SEL).

- **Xenéticas**
 - LD conxénita xeneralizada (síndrome de Berardinelli-Seip tipo 1 (*AGPAT2*), tipo 2 (*BSCL2*), tipo 3 (*CAVI*), tipo 4 (*PTRF*), asociada a *PPARG*)
 - LD parcial familiar
 - Polixénica: Síndrome de Köbberling (LDPF1)
 - Autosómicas dominantes:
 - *LMNA* – Enfermidade de Dunningan (LDPF2)
 - *PPARG* (LDPF3)
 - *PLIN1* (LDPF4)
 - *CAVI* (LDPF7)
 - *ADRA2A* (LDPF8)
 - Asociada a *NOTCH3*
 - Asociada a *AKT2*
 - Autosómicas recesivas:
 - *CIDEA* (LDPF5)
 - *LIPE* (LDPF6)
 - *PLAAT3* (LDPF9)
 - Asociada a *LAMA4*
 - Asociada a *PCYT1A*
 - Asociada a *MFN2*
- **Adquiridas**
 - Xeneralizada ou Síndrome de Lawrence
 - Variante autoinmune
 - Variante asociada a paniculitis
 - Variante idiopática
 - Parcial
 - Asociada a VIH
 - Lipodistrofia parcial adquirida, céfalo-caudal ou Síndrome de Barraquer-Simons
 - Asociada ao trasplante de células hematopoiéticas
 - Localizada
 - Asociada a fármacos
 - Lipodistrofia semicircularis
 - Lipodistrofia centrifugalis abdominales infantilis
 - Asociada a paniculitis
 - Idiopática

Táboa 2. Principais subtipos de lipodistrofias. *Fonte: elaboración propia a partir da Guía para o diagnóstico e tratamento das lipodistrofias e dos artigos citados (5–9).*

Subtipo	Xenotipo	Fenotipo	Clínica
LDPF1	Xene responsable descoñecido; probable herdanza polixénica	Obesidade Acumulación de graxa abdominal Perda de graxa en nádegas, cadeiras e extremidades inferiores (EEII)	Diabetes Hipertrigliceridemia Acantose nigricans
LDPF2	Variantes en <i>LMNA</i> (1q22) Patrón de herdanza autosómica dominante (HAD) ou semidominante	Acumulación de graxa en cara, pescozo, axilas, rexión interescapular, abdome e labios maiores Perda de graxa en EEII, tronco, cadeiras e nádegas Hipertrofia muscular EEII/EESS con flebomegalia	Alteracións metabólicas, hepáticas, pancreáticas e cardiovasculares Lipomatose Alteracións do ritmo circadiano Distrofia muscular (raro)
LDPF3	Variantes en <i>PPARG</i> (3p25) HAD ou semidominante (neste caso, sería unha lipodistrofia xeneralizada)	Lipoatrofia en glúteos, cadeira e extremidades Acumulación de graxa en cara, pescozo, rexión supraescapular e abdome Hipertrofia muscular en EEII e EESS	Amenorrea Hirsutismo Hipertensión grave e complicacións cardiometabólicas En caso de embarazo, eclampsia Acantose nigricans
LDPF4	Variantes en <i>PLIN1</i> (15q26) HAD	Acumulación de graxa en cara Perda de tecido adiposo en EEII, EESS, tronco e rexión glútea	Diabetes resistente á insulina, hipertrigliceridemia grave Hipertensión Esteatose hepática Alteracións do ciclo menstrual Acantose nigricans
LDPF5	Variantes en <i>CIDEA</i> (3p25.3) Herdanza autosómica recesiva (HAR)	Conservación de graxa abdominal, pescozo e axilas Carencia de tecido adiposo en glúteos, cadeiras e EEII, asociando hipertrofia muscular	Diabetes mellitus con tendencia a cetose Dislipemia grave a base de hipertrigliceridemia (risco alto de pancreatite) Hepatomegalia e esteatose hepática Acantose nigricans
LDPF6	Variantes bialélicas en <i>LIPE</i> (19q13.2) HAR	Lipomatose múltiple en pescozo, área supracalvicular, axilas, costas, abdome e labios maiores Ausencia de graxa en nádegas, cadeiras e EEII	Debilidade muscular progresiva proximal en EEII, con alteracións significativas nos niveis de creatin quinasa e anomalías na biopsia muscular Diabetes mellitus Hipertrigliceridemia Esteatose hepática
LDPF7	Variantes en <i>CAVI</i> (7q31.2) HAD	Perda parcial do tecido adiposo subcutáneo en extremidades e nádegas Acumulación de graxa en cara e pescozo (non sempre)	Hipertrigliceridemia, anormalidades lipídicas Esteatose hepática Espleno e/ou hepatomegalia Hipertensión Resistencia á insulina DM2

LDPF8	Variantes en <i>ADRA2A</i> (10q25.2) HAD	Perda de graxa subcutánea en EEII e EESS, rexión anterior de tronco e cadeiras, cráneo e órbitas oculares Aumento de tecido adiposo na cara, pescozo, rexión cervicotorácica e abdominal Graxa perirrenal e intraperitoneal posterior conservada Hipertrofia muscular	Diabetes Dislipemia Hipertensión arterial Acantose nigricans En doentes de idade avanzada, hirsutismo, oligomenorrea e enfermidade cardiovascular
LDPF9	Variantes en <i>PLAAT3</i> (11q12.3-q13.1)	Perda de graxa en extremidades Acumulación da mesma na cara e pescozo Aparencia cushingoide ou acromegaloide	Esteatose hepática Hipertrigliceridemia Resistencia á insulina Neuropatía desmielinizante Discapacidade intelectual
Asociada <i>AKT2</i>	a Variantes en <i>AKT2</i> (19q13.1-q13.2) HAD	Lipoatrofia na parte distal das extremidades	Resistencia á insulina Diabetes mellitus Hipertensión Acantose nigricans
Asociada <i>PCYT1A</i>	a Variantes en <i>PCYT1A</i> (3q29) HAR	Preservación de graxa en tronco e rexións dorsocervical, submandibular e púbica Talla baixa Atrofia muscular	Diabetes mellitus Hipertrigliceridemia con concentracións baixas de HDL-colesterol Hipertransaminasemia e esteatose hepática
Asociada <i>LAMA4</i>	a Variantes en <i>LAMA4</i> (6q21) HAR	Perda de graxa en extremidades	Complicacións metabólicas e hepáticas
Asociada <i>MFN2</i>	a Variante p.Arg707Trp na proteína mitofusin 2 en homocigose ou heterocigose composta, do xene <i>MFN2</i> HAR	Masas lipomatosas de gran tamaño, principalmente na rexión cervicotorácica Perda de tecido adiposo en EEII e antebrazos	Neuropatía periférica axonal e, secundariamente, contraturas da musculatura dos pés En mulleres, amenorrea primaria (hipogonadismo hipogonadotrofo), idade ósea retardada, retraso no desenvolvemento de caracteres sexuais secundarios e útero pequeno Alteracións metabólicas diversas Cabe destacar que, como consecuencia do tamaño das masas lipomatosas, pódese desenvolver cadros de compresión da vía aérea Hipoleptinemia grave
Asociada <i>NOTCH3</i>	a Variante p.Ala1603Tyr en heterocigose no xene <i>NOTCH3</i> (19p13.12)	Perda de graxa en ombreiros, EESS, parte anterior do abdome e cadeiras Musculatura marcada en extremidades Prominencia umbilical A clitoromegalia e a acantose nigricans poden estar ou non presentes	Diabetes mellitus Hipertrigliceridemia Hepatomegalia

1.3. Lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (Enfermidade de Dunnigan)

A lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (LDPF2), tamén chamada enfermidade de Dunnigan, é unha patoloxía causada por variantes patóxenas do xene *LMNA* (localizado no brazo longo do cromosoma 1), con herdanza autosómica dominante (10). As diferenzas fenotípicas entre mulleres e homes deron lugar a que se propuxera, inicialmente, a existencia dunha herdanza ligada a X (11), sendo agora esta hipótese claramente descartada pola anterior en estudos máis recentes. Aínda así, tamén aparecen algúns casos de semidominancia, con fenotipo máis grave nos homocigotos (12).

Fenotipicamente, os suxeitos caracterízanse pola perda de tecido adiposo branco, debido a unha desregulación no proceso de diferenciación dos precursores adipocitarios (13), en tronco e extremidades superiores e inferiores con predominio glúteo, mentres que posúen acumulación de graxa, fundamentalmente branca, na cara, na rexión cervical posterior, nas axilas, nas fosas supraclaviculares e no monte de Venus.

Outras características fenotípicas a destacar son a hipertrofia muscular, a aparición de lipomas en áreas lipoatróficas ou lipohipertróficas, a flebomegalia distal debida a perda de graxa subcutánea e a acantose nigricans e os acrocordóns como signos da resistencia insulínica (14). Ademais, en mulleres, é tamén frecuente o hiperandroxenismo e o hirsutismo, sendo a aparencia física e as mialxas xeneralizadas as causas máis frecuentes de malestar psicolóxico (10,15).

Por último, en canto ás comorbilidades divididas por aparatos e sistemas, véñse:

- Alteracións endocrino-metabólicas, con resistencia insulínica, diabetes mellitus non cetóxena, dislipemia (fundamentalmente hipertrigliceridemia, o que leva a un alto risco de pancreatite) e enfermidade hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD). En relación ás complicacións da DM, prodúcese insuficiencia renal crónica, con posible evolución a fracaso renal, retinopatía diabética e enfermidade cardiovascular aterosclerótica, sendo esta última a máis frecuente nas mulleres.
- Problemas cardiovasculares, principalmente hipertrofia cardíaca, valvulopatías e arritmias
- Trastornos reprodutivos, con infertilidade e ovario poliquístico
- Afectacións neuromusculares, manifestándose clinicamente con mialxas e hipertrofia muscular

A base principal do diagnóstico é o fenotipo, comprobándose, posteriormente, a confirmación molecular. Ademais, é importante coñecer os antecedentes familiares, posto que, como se dixo anteriormente, é unha patoloxía con herdanza autosómica dominante. Dito isto, tamén cabe indagar sobre a posibilidade de padecer algunha das comorbilidades, como a diabetes, dislipemia ou as alteracións cardíacas, se non foron descubertas anteriormente. Faise fincapé no seu estreito seguimento, posto que condicionan a evolución da enfermidade (16,17).

Ata a actualidade, non existe tratamento curativo para esta patoloxía. Regúlase, na medida do posible, a aparición e mellora das comorbilidades (15), con medidas hixiénico-dietéticas, como dieta equilibrada e actividade física diaria de xeito controlado. Compre engadir un fibrato, no caso de que haxa uns niveis de triglicéridos > 500mg/dL, posto que o risco de pancreatite aguda sería alto. Para o tratamento da diabetes e da resistencia insulínica, debe

valorarse, como primeira liña, a metformina. No caso de non ser suficiente, pódense sumar fármacos como as tiazolidionas ou os agonistas do receptor de GLP1, vixiando coidadosamente a posible aparición dunha pancreatite aguda. Para a regulación da hipertrigliceridemia, ademais do citado anteriormente, cóntase coa suma recente ao arsenal terapéutico de dous fármacos, o Volanesorsen, que actúa inhibindo Apo-CIII (18), e Vupanorsen, inhibidor de ANGPTL3 (19). Tanto a primeira como a segunda proteína, inhiben a hidrólise de triglicéridos, directamente e mediada por lipoproteín-lipasa, respectivamente. Polo tanto, estes fármacos acabarían producindo unha inhibición da inhibición, activando a destrución de TG (20,21). Por último, cabe destacar que nalgúns formas de LD xeneralizadas, emprégase como tratamento de primeira liña a metreleptina ou leptina recombinante humana (*recomendación de clase I, nivel B*); porén, con *recomendación de clase Iib, nivel B*, na LD parcial, en doentes maiores de 12 anos con alteracións metabólicas graves (como HbA1c > 8% e/ou TG > 500 mg/dL) que o tratamento convencional non consegue controlar, tamén pode utilizarse, conseguindo reducir a hiperfaxia (coa consecuente perda de peso e mellora das complicacións endocrino-metabólicas), minimizar a esteatose hepática e normalizar os períodos menstruais nas mulleres (16).

1.3.1. Diferenzas entre mulleres e homes na LDPF2

Como se dixo anteriormente, a LDPF2 é unha patoloxía que se herda de xeito dominante, polo que sería de esperar unha ratio entre homes:mulleres de 1:1. Porén, revisando algúns dos estudos máis recentes (2,22–28) dedúcese unha ratio media de 1:3 a favor das mulleres.

Por outra banda, sábese que, nas mulleres, o fenotipo aparece antes, na pubertade, sendo máis tardío nos homes. Ademais, a expresión e a gravidade do mesmo é variable entre ambos sexos, amosando menos porcentaxe de lipomas, acantose nigricans (18% fronte a 73%) e flebomegalia (67% fronte a 100%) no patrón masculino.

Así mesmo, se se comparan as medidas das dobras cutáneas (29) entre casos con LDPF2 e controis sans da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) tamén se amosaron diferenzas, con perda de graxa en extremidades máis marcada nas mulleres.

En canto á afectación clínica, o sexo feminino está máis afectado, con máis complicacións metabólicas, como a hipertrigliceridemia ou as relacionadas coa resistencia a insulina, tendo unha porcentaxe de diabetes mellitus notablemente maioritaria, aínda empregando diferentes cohortes. A prevalencia de aterosclerose é tamén maior, provocando máis infartos e/ou ictus.

Na **táboa 3** móstranse as porcentaxes dos diferentes sexos e das complicacións metabólicas asociadas en doentes diagnosticados con LDPF2. Cabe destacar que todos os varóns foron descubertos a partir do caso dunha familiar próxima.

	J. Lazarte et al J Clin Lipid 2021 (23)	WA Haque et al Diab. Care 2003 (24)	C Vigoroux et al Diabetes 2000 (25)	R Hegele et al. Circulation 2001 (27)	MC Vantyghem et al. JCEM 2004 (28)
Cohorte	n = 74	n = 76	n = 13	n = 23	n = 14
Sexo	56 M : 18 H	52 M : 24 H	12 M : 1 H	14 M : 9 H	8 M : 6 H
DM (% total) (M:H)	37,8% 89,2%M:10,7%H	42,1% 87,5%M:12,5%H	84,6% (todas M)	52,2% NA por sexos	28,6% 37,5%M:16,6%H
HTG	52% (14% dos diabéticos)	NA	58,3% (todas M)	NA	57,1% 62,5%M:50%H
PA	41,5% (11% dos diabéticos)	NA	25%	NA	NA
HTA	NA	42% M 26% H	NA	34% NA por sexos	NA
ECV	NA	NA	NA	60,9% NA por sexos	NA
MHL	14,85% (39,3% dos diabéticos)	92% M 55% H	NA	NA	NA

Táboa 3. Comparación estudos. DM: diabetes mellitus; HTG: hipertrigliceridemia; PA: pancreatite aguda; HTA: hipertensión; ECV: enfermidade cardio-vascular; MHL: medicación hipolipemiente; NA: non analizado; M: muller; H: home.

En conclusión, os homes presentan un inicio da enfermidade máis tardío, cun fenotipo menos grave, o cal que fai que se retrase o diagnóstico.

2. Hipóteses de traballo

Dada a dificultade de diagnosticar os homes con lipodistrofia parcial familiar, polas razóns sinaladas anteriormente, plantexouse a necesidade de desenvolver un sistema de puntuación clínico que permitise, cunha alta especificidade, identificar a aqueles candidatos cunha alta probabilidade de presentar estas doenzas cunha confirmación molecular.

3. Obxectivo

O obxectivo principal do traballo foi analizar tres sistemas de puntuación clínica de lipodistrofia parcial familiar para facilitar o diagnóstico aproximado destas doenzas en homes e guiar a posterior confirmación molecular.

4. Material e métodos

Este estudo foi aprobado pola Rede Galega de Comités de Ética da Investigación (código de aprobación 2022/383). Os doentes asinaron o consentimento informado de participación no mesmo de acordo coas recomendacións da Declaración de Helsinki (*última revisión Outubro 2024, 75a Asemblea Xeral da World Medical Association – WMA, Helsinki, Finlandia*).

4.1. Suxeitos

Partiuse dunha cohorte de 84 doentes, todos homes e maiores de 18 anos. A partir disto, dividiuse en dous subgrupos:

- Por unha banda, 18 homes con diagnóstico molecular de FPLD2 feito a partir das mulleres das súas familias (*GRUPO FPLD2*)
- Por outra, 66 homes, seleccionados nas consultas de Endocrinoloxía do Centro Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) que constitúen o *GRUPO PROBLEMA*, sempre e cando cumpriran, cando menos, o primeiro e dous máis, ou, de non cumprir o primeiro, catro, dos seguintes criterios:
 - Fenotipo suxestivo de LDPF (graxa escasa en EEII, flebomegalia, hipertrofia de xemelgos)
 - Pregadura da coxa < 11mm
 - Acantose nigricans
 - Diabetes mellitus tipo 2 de inicio antes dos 40 anos
 - Hipertrigliceridemia
 - Arritmia de etioloxía non filiada
 - Pancreatite aguda por hipertrigliceridemia grave ou de etioloxía non filiada
 - Distrofia muscular de etioloxía non filiada
 - Enfermidade cardiovascular aterosclerosa antes do 55 anos

Pola súa parte, os criterios de exclusión foron:

- Familiar muller xa diagnosticada de FPLD mendeliana
- Diabetes mellitus tipo 1
- Cancro avanzado
- Tirotoxicose clínica
- Anorexia nerviosa
- Malnutrición
- Demencia

4.2. Estudo do fenotipo

Segundo o National Human Genome Research Institute (NIH) (30), o fenotipo defínese como o conxunto de características físicas, bioquímicas e conductuais observables dun individuo, resultado da interacción do xenotipo co ambiente. Para levar a cabo o seu estudo nestes doentes, recolléronse diferentes datos da historia clínica, antropométricos e analíticos. Así mesmo, realizáronse varias probas de imaxe como son a ecografía de tiroides e a densitometría (DEXA). Por último, a partir do anterior, ideáronse tres sistemas de puntuación (**táboa 4**).

4.2.1. Historia clínica

Empregando a historia clínica electrónica de cada doente (sistema IANUS en Galicia), extraéronse datos sobre:

- Idade
- Factores de risco cardiovascular, como hipertensión (HTA), etilismo e tabaquismo
- Padecemento de diabetes mellitus tipo 2 (DM), idade de diagnóstico e complicacións asociadas. Tamén se recolleu información daqueles casos que presentaban risco de desenvolver a enfermidade, en condición de prediabetes (nivel de HbA1c entre 5,7-6,4%).
- Existencia de arritmias de etiología descoñecida
- Distrofia muscular
- Antecedentes persoais de pancreatite secundaria a hipertrigliceridemia
- MASLD
- Enfermidade ou insuficiencia renais crónicas
- Cataratas

Coa exploración física dos pacientes, describiuse a presenza ou ausencia de lipomas, flebomegalia, hipertrofia de xemelgos e acantose nigricans.

Por último, en relación cos tratamentos, comprobouse a toma de fármacos relacionados coas alteracións metabólicas a estudo, como son as estatinas, os fibratos, os iSGLT2, a metformina, os arGLP1, os iDPP4, o ácido acetilsalicílico (AAS), a insulina, outros antidiabéticos, os antihipertensivos e o ezetimibe.

4.2.2. Antropometría

A antropometría consta do estudo das dimensións e proporcións do corpo humano, co obxectivo, neste caso, de avaliar a composición corporal. Para levalo a cabo, recadáronse datos sobre:

- Peso
- Talla } Índice de masa corporal
- Circunferencia da cadeira e da cintura (en cm)
- Perímetros de xeonllo, do papo da perna (en cm e mm), do xemelgo e do nocelo
- Plicometría: pregadura tricípital, bicipital, suprailíaca, subescapular, da coxa e do papo da perna

4.2.3. Análise de sangue

Da bioquímica sanguínea recompiláronse os niveis de triglicéridos, de HbA1c, colesterol total, HDL, LDL, leptina e adiponectina. Desde o punto de vista renal, mediuse o filtrado glomerular (FG) e o cociente albúmina/creatinina. Por último, tomáronse referencias dos niveis dalgúns parámetros como IL-6, TNF, IGF1, TSH, LH, FSH, testosterona, cortisol plasmático, glucemia, péptido C, vitamina D, CK, anticorpos IA2 e GAD, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina e FIB4.

4.2.4. Probas de imaxe

Avaliouse porcentualmente a composición corporal dos doentes mediante o emprego da Absorciometría Dual de Raios X (DEXA), proba que mostra atenuacións diferenciais ao pasar polos diferentes tecidos, en función da súa absorbancia, seguindo a Lei de Beer-Lambert (31). Dentro desta última técnica diagnóstica, analizáronse diferentes parámetros, como valores absolutos e como porcentaxes como graxa total, graxa EESS, graxa EEII, graxa tronco, graxa visceral, fat mass ratio (FMR, calculada como % graxa tronco / % graxa EEII), masa libre de graxa (fat free mass – FFM) total, FFM EESS, FFM EEII, FFM tronco, densidade mineral ósea (DMO) total, DMO EESS, DMO EEII, DMO tronco, DMO columna, DMO pelvis, masa ósea total, volume estimado e volume estimado por tecido. Ademais, creouse un índice chamado mFMR (modified Fat Mass Ratio), calculado a partir da división de FMR entre a % graxa EEII.

4.2.5. Sistemas de puntuación

Co obxectivo inicial de crear un método de cribado diagnóstico sinxelo e rápido, a partir dos datos obtidos previamente, deseñáronse tres escalas, nas cales se lle asignou unha determinada puntuación a cada ítem, en base á importancia que se presupoñía que tería cada variable á hora do diagnóstico (**táboa 4**).

Man-FPLD Score I (suma “a+...+e”)	Man-FPLD Score II (suma “a+...+l”)	Man-FPLD Score III (suma “a+...+m”)
a. Pregadura suprailíaca ≤ 10 mm \rightarrow 2 puntos b. Acantose nigricans \rightarrow 4 puntos c. Flebomegalia \rightarrow 2 puntos d. Lipoma \rightarrow 4 puntos e. Hipertrofia de xemelgos \rightarrow 3 puntos	a. Acantose nigricans \rightarrow 4 puntos b. DM antes dos 40 \rightarrow 4 puntos c. HiperTG \rightarrow 3 puntos; se $>$ 500 mg/dL \rightarrow 5 puntos d. Hipertrofia xemelgos \rightarrow 3 puntos e. Flebomegalia \rightarrow 2 puntos f. Pregadura coxa $<$ 11 mm \rightarrow 2 puntos; se $<$ 6 mm \rightarrow 4 puntos g. Pregadura Tricipital + Bicipital $<$ 12 mm \rightarrow 4 puntos h. MASLD \rightarrow 1 punto i. Lipomas \rightarrow 4 puntos j. Pancreatite \rightarrow 5 puntos k. Distrofia muscular \rightarrow 4 puntos l. Arritmia \rightarrow 3 puntos	a. Acantose \rightarrow 4 puntos b. PreDM \rightarrow 1 punto; DM \rightarrow 2 puntos; DM antes dos 40 \rightarrow 4 puntos c. HiperTG \rightarrow 3 puntos; se $>$ 500 mg/dL \rightarrow 5 puntos d. Hipertrofia xemelgos \rightarrow 4 puntos e. Flebomegalia \rightarrow 2 puntos f. Pregadura coxa $<$ 11 mm \rightarrow 2 puntos; se $<$ 6 mm \rightarrow 4 puntos g. Pregadura T+B $<$ 12 mm \rightarrow 4 puntos ou Tricip $<$ 9 mm \rightarrow 4 puntos h. Pregadura suprailíaca $<$ 10 mm \rightarrow 4 puntos i. MASLD \rightarrow 1 punto j. Lipomas \rightarrow 5 puntos k. Pancreatite \rightarrow 5 puntos l. Distrofia muscular \rightarrow 4 puntos m. Arritmia \rightarrow 3 puntos

Táboa 4. Sistemas de puntuación deseñados.

4.3. Estudo do xenotipo

Segundo o National Human Genome Research Institute (NIH) (30), o xenotipo é o conxunto de xenes e información xenética que posúe un individuo e que, como se dixo anteriormente, ao interactuar co ambiente, son observables mediante o fenotipo. Este campo enfocouse de dous xeitos diferentes. Por unha banda, secuenciouse, mediante secuenciación de Sanger, o xene *LMNA* de 30 dos varóns do GRUPO PROBLEMA con algunha condición fenotípica que faría sospeitar da existencia dunha variante patóxena. Por outra banda, mediante secuenciación de nova xeración (NGS), estudouse un panel de xenes asociados as lipodistrofias.

4.3.1. Panel NGS de lipodistrofias

A secuenciación de nova xeración (NGS) é unha técnica que permite a busca de variantes de toda a rexión codificante e das rexións intrónicas flanqueantes dos xenes incluídos no exoma. A captura de rexións de interese realizouse mediante sondas KAPA HyperExome (Roche). Neste caso, estudáronse en todos os doentes do grupo *Problema* os xenes que se engloban dentro do panel de lipodistrofias, por ter algunha relación anterior coas mesmas. Son os seguintes: *ADRA2A*, *AGPAT2*, *AIRE*, *AKT2*, *ALDH18A1*, *BANF*, *BLM*, *BSCL2*, *CAVI*, *CAVIN1*, *CIDEC*, *DDR2*, *DYRK1B*, *EPHX1*, *ERCC3*, *ERCC6*, *ERCC8*, *FBN1*, *INSR*, *KCNJ6*, *LAMA4*, *LEMD2*, *LIPE*, *LMNA*, *MDM2*, *MFN2*, *NOTCH3*, *NSMCE2*, *OTULIN*, *PCNT*, *PCYT1A*, *PDGFRB*, *PIK3R1*, *PLAAT3*, *PLIN1*, *POC1A*, *POLD1*, *POLR3A*, *POLR3B*, *POMP*, *PPARG*, *PSMA3*, *PSMB10*, *PSMB4*, *PSMB8*, *PSMG2*, *PTPN11*, *PYCR1*, *SLC25A24*, *SPRTN*, *SUPT7L*, *TYMP*, *VIM*, *WRN* e *ZMPSTE24*.

4.3.2. Secuenciación de Sanger do xene *LMNA*

Analizouse o exoma do xene *LMNA* de 30 pacientes, homes. Para isto, o primeiro paso foi a extracción de leucocitos, seguida da extracción de ADN para rematar coa secuenciación propiamente dita, coa metodoloxía Sanger (**figura 1**).

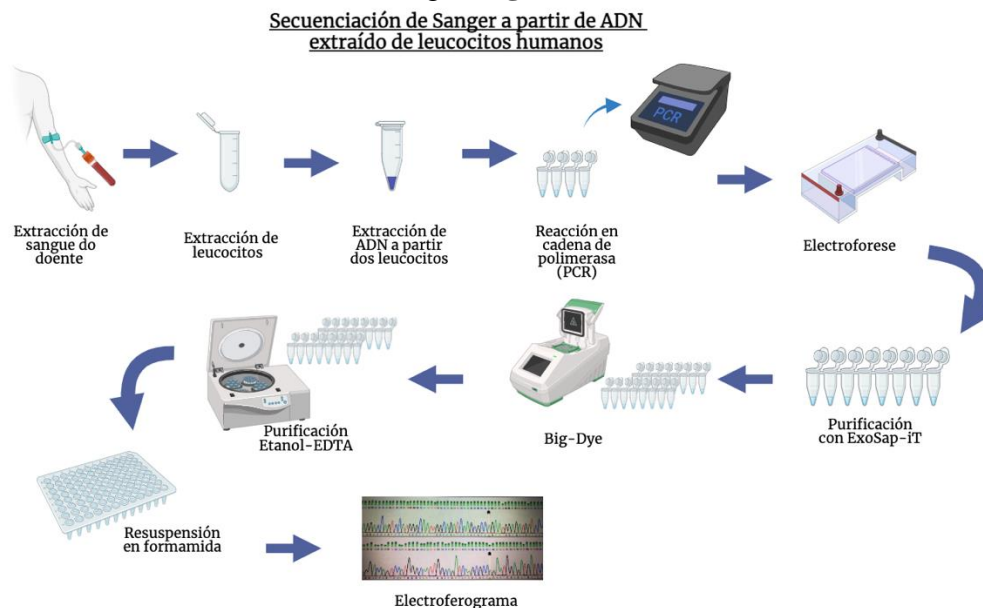


Figura 1. Pasos para a secuenciación do exoma do xene *LMNA* a partir de mostras de leucocitos humanos. Fonte: elaboración propia.

A) Extracción de leucocitos

Os leucocitos extraéronse dunha mostra de sangue venosa, nun tubo EDTA, recollida o mesmo día no Servizo de Endocrinoloxía do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Cando chegaron as mostras ao laboratorio, puxéronse en axitación balanceada a 4°C para, posteriormente, proceder á extracción das citadas células. O obxectivo final era acadar un gradiente de densidade, que permitise aspirar unha nube de leucocitos.

Para isto:

- Diluíuse 1:1 con PBS estéril, depositando directamente a sangue nun tubo estéril de 30 mL e homoxeneixouse.
- Depositouse coidadosamente o contido do anterior encima dun colchón de 3 mL de Histopaque® (*ref. 10771-100mL, Sigma Aldrich, UK*) cunha pipeta Pasteur estéril nun novo tubo estéril de 15 mL.
- Centrifugouse 30 minutos, a temperatura ambiente (22°C), 600G
- Do resultado da anterior centrifugación, seleccionouse a interfase a transferir, cunha pipeta Pasteur estéril, a un tubo Eppendorf de 1,5 mL con 500 µL de PBS estéril a 4°C, que actuaba como solución amortiguadora, mantendo o pH constante.
- Volveuse a centrifugar 10 minutos, a 4°C e 250G.
- Aspirouse e descartouse o sobrenadante. No fondo do tubo, quedou o precipitado de leucocitos que interesaba, que se almacenou a -80°C, mentres non se fixo a extracción de ADN.

B) Extracción de ADN a partir de leucocitos

Para a extracción de ADN a partir de leucocitos, empregouse o kit *Omega EZNA tissue DNA* (*ref. D3396-0, Omega Bio-Tek*):

1. Resuspendeuse a mostra con 200 µL de PBS estéril.
2. Engadíronse 25 µL de proteinasa K, para favorecer a lise celular e dixerir proteínas contaminantes, con posterior axitación en vórtex durante 15-30 segundos, a velocidade máxima.
3. Agregáronse 220 µL de tampón BL e vortexouse, de novo, durante 15-30 segundos. Posteriormente, incubouse a 70°C, durante 10 minutos.
4. Engadíronse 220 µL de etanol 100% en cada mostra e axitouse durante 15-30 segundos. Logo, pasouse todo o contido do tubo Eppendorf a unha columna. Centrifugouse durante 1 minuto, a velocidade máxima e a Tª ambiente (22°C).
5. Despois de vaciar o contido do tubo de recolección, engadíronse 500 µL de tampón HBC, para a limpeza e a eliminación de contaminantes. Centrifugouse 30 segundos, velocidade máxima, a Tª ambiente (22°C).
6. Volveuse a vaciar o contido do tubo de recolección e, empregando un novo, engadíronse 700 µL de tampón de lavado. Centrifugouse durante 30 segundos, a velocidade máxima e Tª ambiente (22°C).
7. Baleirouse o tubo de recolección e repetíronse os pasos 5 e 6. Unha vez rematados, centrifugouse 2 minutos, a velocidade máxima e Tª ambiente, co obxectivo de eliminar toda trazo de tampón de lavado.
8. Engadíronse 50 µL de tampón de elución (previamente quentado a 70°C), para conseguir que o ADN retido no filtro da columna fora eluído a un tubo Eppendorf. Esperáronse 2 minutos a temperatura ambiente, para, posteriormente, centrifugar 1 minuto, a velocidade máxima e a Tª ambiente.

9. Determinouse a pureza e concentración de ADN en espectrofotómetro de microvolume (*Thermo Scientific™ NanoDrop™ One/One C*) a $\lambda=260/280$ nm e $\lambda=260/230$ nm.

C) Reacción en cadea de polimerasa (PCR)

Cabe destacar que antes de comezar a PCR propiamente dita, o ADN debe estar a unha concentración máxima de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, o cal se conseguiu diluíndoo en H_2O milliQ. Unha vez feito isto, empregouse a polimerasa *Mytack HS* (ref. *Bio-1112, Biorline*). A reacción produciuse cun volume de 12,5 μL por mostra, desglosado do seguinte xeito: 8,4 μL de H_2O milliQ, 2,5 μL de tampón 5x, 0,5 μL de Primer Reverse 5 μM (**táboa 1Ax, Anexos**), 0,5 μL de Primer Forward 5 μM (ver anexo), 0,1 μL de enzima polimerasa e 0,5 μL de ADN (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Unha vez feita a mix, procesouse no termociclador (*FlexCycler AnalytikJena*®), pasando por seis etapas, repetidas en 35 ciclos:

- Desnaturalización: 95°C; 3 minutos (1) e 15 segundos (2c)
- Alineamento (3c): 60°C; 30 segundos
- Extensión (4c): 72°C; 30 segundos
- Elongación final (5): 72°C; 10 minutos
- Conservación (6): 4°C (indefinido)

Para comprobar que a amplificación dos fragmentos fora correcta, realizouse a electroforese en xel de agarosa (ref. *BP160-100, Fisher Bioreagents*) diluído ao 1% en TAE 1x e RedSafe (ref. *21141, iNtRON Biotechnolgy*). Para visualizar o resultado da electroforese, colocouse o xel nun módulo QUANTUM ST4 - 1000/26MX con luz UV e empregouse o programa de ordenador QUANTUM-CAPT v15.01.

D) Purificación con ExoSap-iT

Unha vez amplificadas a mostras de interese, procedeuse a purificar as mesmas co reactivo ExoSap-iT (ref. *US77705V, GE Healthcare*), eliminando os dNTPs e os produtos que non interesan. Para isto, pipeteáronse 2,5 μL de produto de PCR e 1 μL de ExoSap-iT. A mix resultante levouse ao termociclador e procesouse nun programa que inclúe unha primeira etapa a 37°C, durante 15 minutos, e unha segunda, a 80°C, durante outros 15 minutos, manténdose despois, indefinidamente, a 4°C.

E) BigDye e purificación Etanol/EDTA

Para poder realizar a secuenciación propiamente dita, preparáronse as mostras empregando o kit BigDye Terminator v3.1 cycle sequencing (ref. *4337455, Applied Biosystems*). Ao igual que na PCR, precisouse facer primeiramente unha mix de produtos para un volume total de 10 μL por mostra. Esta estaba constituída por:

- 5,5 μL de H_2O milliQ
- 2 μL BigDye Terminator v1.1, v3.1 5x Sequencing Buffer
- 1 μL Primer Reverse 5 μM
- 1 μL Primer Forward 5 μM
- 0,5 μL BigDye Terminator v3.1 Ready Reaction Mix (mantendo en escuridade e en frío)
- 1 μL Produto da reacción anterior (ExoSap-it)

O resultado final procesouse no termociclador resultando un programa coas seguintes etapas:

- 5 minutos a 96°C (1)
- 10 segundos a 96°C (2c)
- 5 segundos a 50°C (3c)
- 4 minutos a 60°C (4c)
- Indefinido a 4°C (5)

Estes tres pasos foron repetidos 33x

Unha vez feito isto, purificouse de novo, engadindo por mostra, 30 µL de Etanol ao 100% e 2,5 µL EDTA 125 mM, cos seguintes pasos:

- Axitación en vórtex e incubación durante 15 minutos a T^a ambiente en escuridade.
- Centrifugación durante 20 minutos, a velocidade máxima (20817G), a 4°C.
- Eliminación do sobrenadante cunha punta sen filtro de alta retención de 10 µL, aspirando por capilaridade sen tocar as paredes nin o fondo do tubo.
- Lavado con 30 µL de Etanol 70% e axitación en vórtex a velocidade máxima durante 30 segundos
- Centrifugación de novo durante 10 minutos, a velocidade máxima e a 4°C.
- Aspiración por capilaridade o sobrenadante e incubación en escuridade, ata que o tubo quedase completamente seco (a secuencia de interese debería estar pegada na parte inferior do mesmo).

F) Secuenciación

Empregando unha placa de 96 pocillos (*ref. N8010560, MicroAmp®*, Applied Biosystems by Thermo Fisher Scientific) e resuspendendo previamente as mostras de interese en 10 µL de Formamida (*ref. 4311320, Hi-Di™ Formamide Applied Biosystems*) secuenciáronse as mesmas, mediante electroforese capilar co secuenciador ABI PRISM 3100 (*Applied Biosystems*).

Unha vez obtidas as secuencias do electroferograma, estas analizáronse co software DNA baser v5.21.0 (**figura 2**), na busca de posibles variantes clinicamente significativas.



Figura 2. Software *DNA-baser* para a análise de electroferogramas e busca de variantes. Nel pódese ver catro secuencias alineadas, comparándoas coa secuencia do xene de referencia, neste caso, *LMNA*.

4.4. Análise estatístico

Dividíronse as 95 variables medidas en 32 **cualitativas**, con resultados dicotómicos (asignando 0 se o doente non presentaba esa característica e 1 cando si a presentaba) e 63 **cuantitativas**, cada unha delas cos valores exactos de cada home estudado. En función do tipo de variable (**táboa 5**), aplicáronse diferentes tests estatísticos, empregando o programa IBM SPSS Statistics (*versión 30.0.0*) e establecendo, para todos, o nivel de significancia estatística en $p\text{-valor} < 0,05$.

No caso das cualitativas, calculáronse as porcentaxes sobre os totais e aplicouse o test chi-cuadrado.

Por outra banda, para as variables cuantitativas, comprobouse o tipo de distribución que seguían, empregando o test de Kolmogorov-Smirnov (por número de mostras > 50). Para aquelas cunha distribución normal, comprobouse a homoxeneidade das varianzas coa proba de Levene. Posteriormente, aplicouse a proba t de Student. Pola súa parte, aquelas que non seguían unha distribución normal dos datos, analizáronse co test de U de Mann-Whitney.

4.4.1. Descrición de subgrupos e comparación

Grupo Problema: 66 homes que cumprían as características descritas en suxeitos, algúns dos cales tiñan variantes en xenes como *AKT2*, *ERCC6*, *LAMA4*, *LMNA*, *MFN2*, *PLIN1*, *POLD1*, *PPARG*, *WRN* ou *ZMPSTE24*, e outros que non tiñan variantes.

Grupo FPLD2: 18 varóns diagnosticados a raíz de mulleres da familia, con variantes patóxenas xa coñecidas en *LMNA*.

Grupo Non LMNA: 59 homes do grupo Problema previo, coas características descritas, agás as variantes en *LMNA*.

Grupo LMNA: 25 homes, 18 do grupo FPLD2 e os do grupo Problema con variantes en *LMNA*.

Grupo Non FPLD: 54 homes do grupo Non LMNA, quitando os que presentan variantes en *PPARG* ou *PLIN1*, por estar estes asociados a outros subtipos de LDPF.

Grupo FPLD: 30 homes, con variantes en *LMNA*, *PPARG* ou *PLIN1*.

Subgrupos a comparar	Variables	Cálculos e test estatísticos
Problema vs FPLD2	Cualitativas	Porcentaxes
		Chi-cuadrado
	Cuantitativas	Media e desviación estándar
		T de Student / Mann-Whitney
Non LMNA vs LMNA	Scores I, II e III	Curvas ROC
	FMR/mFMR	
Non FPLD vs FPLD	Scores I, II e III	Curvas ROC
	FMR/mFMR	

Táboa 5. División das variables a estudo

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Diabetes mellitus Prediabetes Enfermidade cardiovascular Arritmia Existencia de hipertrigliceridemia e/ou niveis de triglicéridos > 500 mg/dL Distrofia muscular Pancreatite Retinopatía diabética Hipertensión arterial Presenza de MASLD Aparición de lipomas Flebomegalia Hipertrofia de xemelgos Acanthose Enfermidade ou insuficiencia renais crónicas Cataratas Etilismo e tabaquismo Toma de: estatinas, fibratos, iSGLT2, metformina, arGLP1, iDPP4, AAS, insulina, outros antidiabéticos, antihipertensivos ou ezetimibe	Filtrado glomerular estimado (FGE) Cociente albúmina/creatinina Hemoglobina glicada (HbA1c) Nivel de triglicéridos e máximo do mesmo Colesterol total HDLc LDLc Leptina AST ALT GGT FA Peso Talla IMC Circunferencia cintura e cadeira e WHR Perímetros xeonllo, xemelgo e nocelo Pregadura tricipital, bicipital (suma de ambas), suprailíaca, subescapular, da coxa e do papo da perna Índice papo da perna [perímetro xemelgo sen graxa / (perímetro nocelo + perímetro xeonllo)] Hipertrofia de xemelgos e de toda a EEII (diferenza entre 1 e 2) Graxa total, EESS, EEII, tronco e visceral, con % FMR mFMR FFM total, EESS, EEII, tronco DMO total, EESS, EEII, tronco, columna, pelvis Masa ósea total Volume estimado Volume estimado por tecido Diferenza dos dous anteriores Puntuación Score I, II e III

5. Resultados

5.1. Resultados do estudo do xenotipo

Logo de estudar as secuencias resultantes da secuenciación de Sanger co programa DNA baser, obtivéronse os seguintes resultados (**Táboa 6**). Todas elas son substitucións dunha base por outra (referenciadas en cada caso no cadro), presentes nos doentes en heterocigose. O transcrito empregado foi o ENST00000368300.9 (32)

	Nomenclatura	Variante	Secuencia	Cambio	Patoxicidade
Exón 3	c.612G>A; p.Leu204=	rs12117552 SNP	AACTRGA CT	A en vez de G	Benigna
Exóns 4-5	c.861T>C; p.Ala287=	rs538089 SNP	GGCYGCC	C en vez de T	Benigna
Exón 7	c.1338T>C; p.Asp446=	rs505058 SNP	GGAYGA	C en vez de T	Benigna
	c.1367A>G; p.Asn456Ser	rs60992550 SNP	GCGCAY	G en vez de A	Probablemente patóxena/VUS
Exón 8	c.1396A>G; p.Asn466Asp	rs2102893640 SNP	ATGGGCR	G en vez de A	Patóxena
	c.1445G>A; p.Arg482Gln	rs11575937 SNP	TACCRGT T	A en vez de G	Patóxena
Exón 10	c.1698C>T; p.His566=	rs4641 SNP (splice region variant)	CACCAY	T en vez de C	Benigna

Táboa 6. Variantes atopadas mediante a secuenciación de Sanger.

O Colexio Americano de Xenética e Xenómica Médica (American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)) describe unha serie de criterios que permiten clasificar as variantes patóxenas en función da evidencia da súa patoxicidade (**Anexos, táboa 2Ax**). Neste caso, as sinaladas en laranxa na táboa 6, son variantes missense, é dicir, que provocan un cambio na secuencia de aminoácidos e, por ende, na proteína resultante. Para clasificalas, empregáronse os seguintes:

- c.1367 A>G (PM1, PP2, PM2, PM5, PP3)
- c.1445 G>A (PM3, PP1, PS3, PM1, PP2, PM2, PM5)
- c.1396 A>G (PS4, PM1, PP2, PM2, PP3)

Por outra parte, a análise de datos da secuenciación NGS foi feita mediante as ferramentas informáticas DRAGEN 07.031.732.4.3.6, Picard 3.3.0, mosdepth 0.3.10, bedtools v2.31.1, Haplogrep v3.2.2 e empregando, como xenoma humano de referencia, o GRCh38, por ser a versión máis recente e completa do mesmo. Nos doentes secuenciados polas dúas técnicas, os resultados das variantes foron, evidentemente, os mesmos para o xene *LMNA*. No resto do grupo Problema atopáronse tamén outras variantes, en xenes como *PPARG*, *MFN*, *POLD1*, *LAMA4*, *LMNA*, *ERCC6*, *PLIN1*, *WRN*, *ZMPSTE24* e *AKT2*. Neste estudo, interesaba sobre todo, *LMNA*, por estar relacionado directamente con *FPLD2*. Arroxoaron os resultados da táboa (**táboa 7**).

Xene	Exón	Nomenclatura	Variante	Patoxicidade
LMNA	Exón 7	c.1256 G>A; p.Arg419His	rs777648901 SNP	VUS
		c.1364 G>A; p.Arg455His	rs267607597 SNP	VUS
	Exón 9	c.1567G>C; p.Gly523Arg	rs201583907 SNP	VUS
	Exón 11	c.1718 C>T; p.Ser573Leu	rs60890628 SNP	Patóxena/VUS

Táboa 7. Variantes atopadas mediante secuenciación NGS no xene *LMNA*.

5.2. Resultados do estudo do fenotipo

5.2.1. Análise das variables comparando *Grupo Problema* fronte a *Grupo FPLD2*

A. Datos cualitativos

Cada unha das variables cualitativas (previamente descritas na **táboa 5**) foi recollida de xeito dicotómico, asinándose 0 se ausencia e 1, se presenza, para cada un dos doentes.

a. Análise estatística

A distribución de porcentaxes para cada subgrupo e para cada variable amósase na **táboa 3Ax, Anexos**.

Para cada unha delas, realizouse unha táboa de continxencia a partir dos datos obtidos co obxectivo de aplicar a proba de chi-cuadrado, determinando así o seu *p-valor* (**Táboa 4Ax, Anexos**).

Observáronse diferenzas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos nas variables seguintes: DM2, DM + preDM, HTA, esteatose, flebomegalia, acantose, toma de estatinas, iSGLT2, metformina, aGLP1, iDPP4, insulina e antiHTA.

B. Datos cuantitativos

Foron recollidos os datos das variables cuantitativas previamente descritas na **táboa 5**.

a. Análise estatística

Para cada unha delas, calculouse a media e desviación estándar (**táboa 5Ax, Anexos**).

Logo de pasar o test de Kolmogorov-Smirnov e a proba de Levene, obtívose que seguen unha distribución NORMAL de datos as seguintes variables: HbA1c, colesterol total, HDLc, LDLc, talla, WHR, perímetro xeonllo, perímetro xemelgo, pregadura bicipital, suma de pregadura tricípital e bicipital, pregadura subescapular, hipetrofia de xemelgos (perímetro), % graxa total, % graxa EEII, % graxa tronco, Graxa visc/Graxa EEII, Total FFM, EESS FFM, EEII FFM, Tronco FFM, EEII DMO, Tronco DMO, Columna DMO, Pelvis DMO, Total (FFM*DMO/FAT), EEII(FFFM*DMO/FAT), Hipetrofia EEII, Hipetrofia EEII-2. Para estas foi aplicado o test de t de Student, obtendo diferenzas estatisticamente significativas entre ambos grupos para as seguintes variables: HbA1c, colesterol total, LDLc, WHR, perímetro xeonllo, pregadura bicipital, suma de tricípital e bicipital, pregadura subescapular, % de graxa total, % de graxa EEII; % graxa tronco, EESS FFM, total (FFM * DMO/FAT), EEII

(FFM * DMO/FAT) e hipertrofia EEII (*p-valor en táboa 6Ax, Anexos*). A **figura 3** amosa as gráficas con barras de erro para estas últimas variables.

Por outra banda, os datos do resto das variables (FGE, Alb/cre, TG, máx TG, leptina, AST, ALT, GGT, FA, peso, IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadeira, perímetro nocelo, pregadura tricípital, pregadura suprailíaca, pregadura coxa, pregadura papo da perna, índice do papo da perna/pregadura, % graxa EESS, graxa total, graxa EESS, graxa EEII, graxa tronco, graxa visceral, total Fat/FFM, EEII Fat/FFM, Visceral Fat/total FFM, Total DMO, EESS DMO, Masa ósea total, Volume estimado, Volume estimado por tecido, diferenza Ve-Vc (L)) seguen unha distribución diferente á normal. Para estas, aplicouse o test de Mann-Whitney, obtendo diferenzas estatisticamente significativas entre ambos grupos nas seguintes: peso, IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadeira, perímetro nocelo, pregadura tricípital, pregadura suprailíaca, pregadura muslo, pregadura papo da perna, % graxa EESS, graxa total, graxa EESS, graxa EEII, graxa tronco, Total Fat/FFM, EEII Fat/FFM, Visceral Fat/total FFM, masa ósea total, volume estimado por tecido e diferenza Ve – Vc (*p-valor en táboa 7Ax, Anexos*). A **figura 4** amosa os boxplots dalgunhas variables destas últimas.

Figura 3. Gráficas con barras de erro para as variables que amosan diferenzas estatisticamente significativas entre ambos grupos.

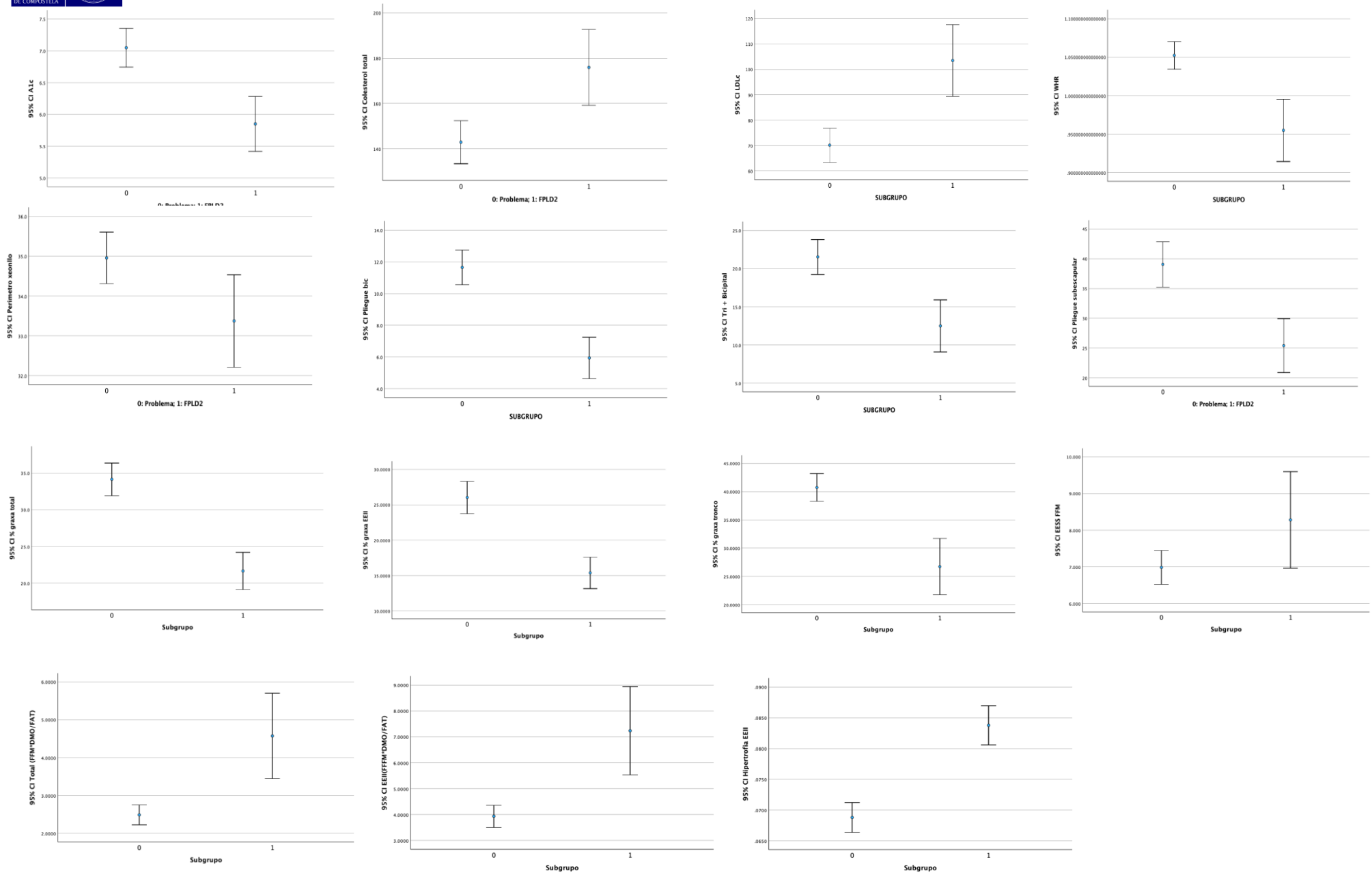
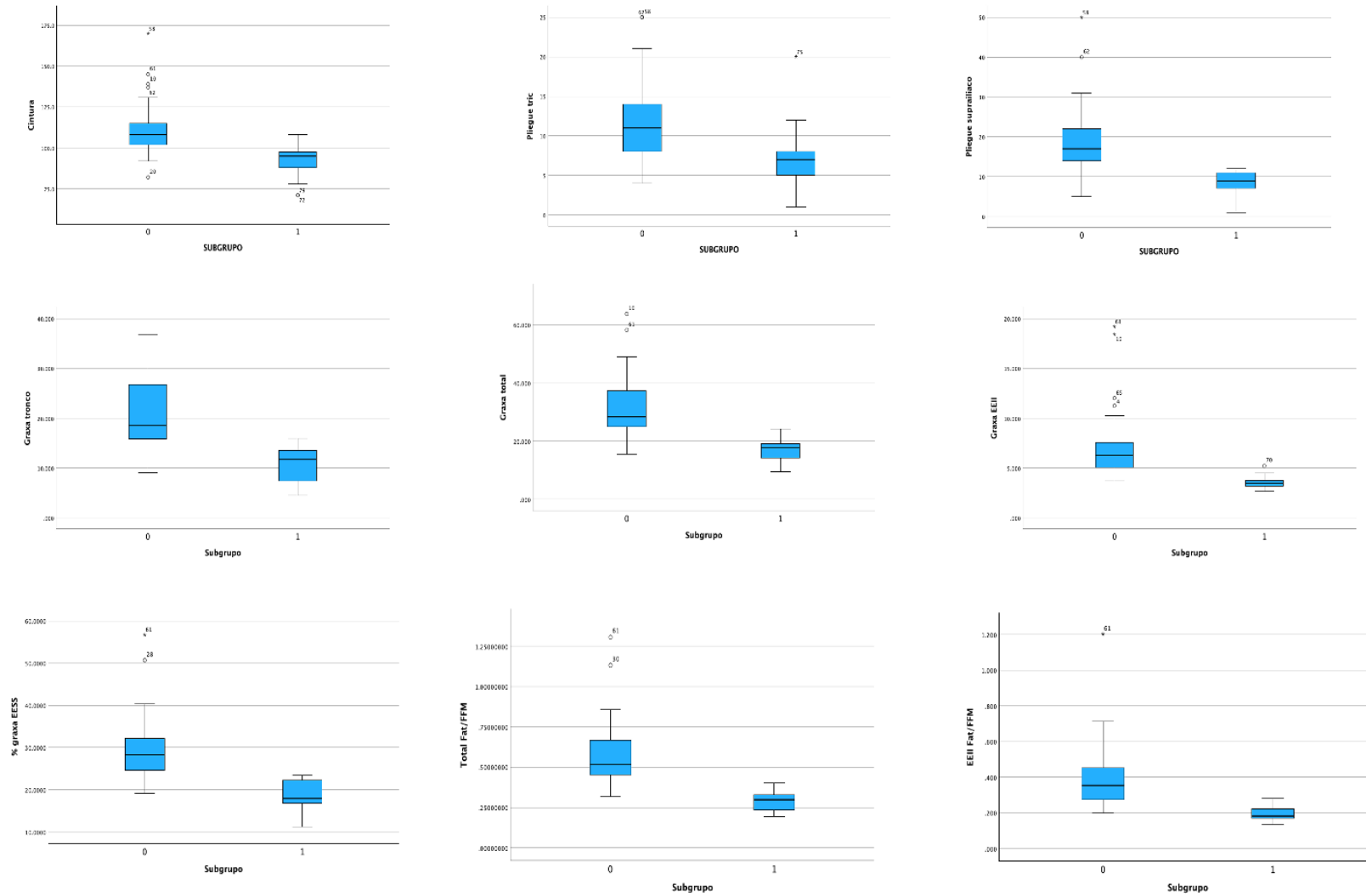


Figura 4. Boxplot das variables cuantitativas con distribución diferente á normal estatisticamente significativas.

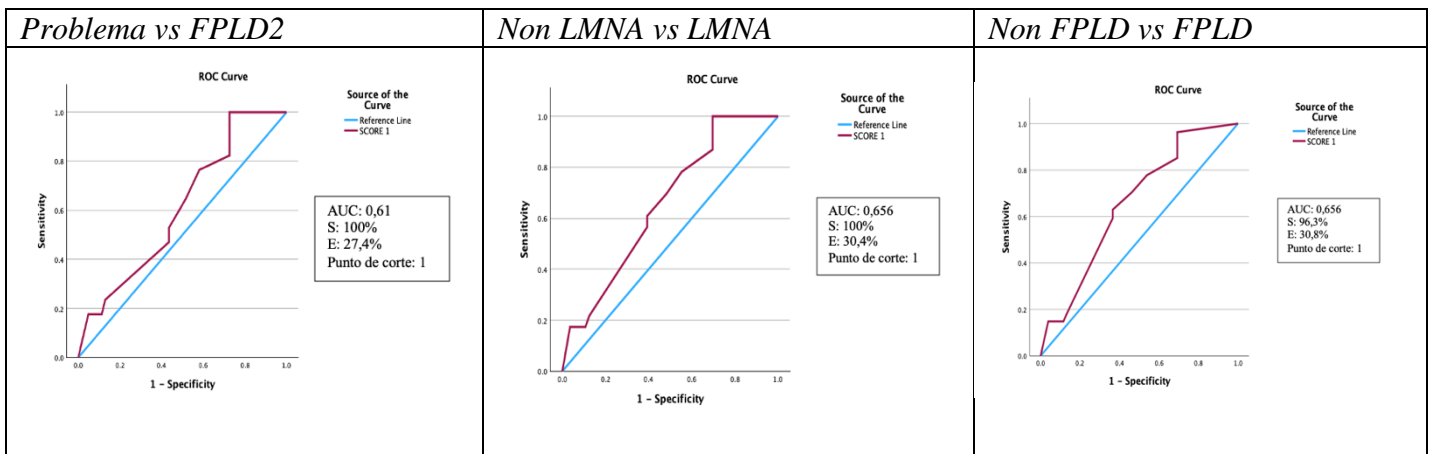


5.2.2. Estudo das probas (Scores, FMR e mFMR)

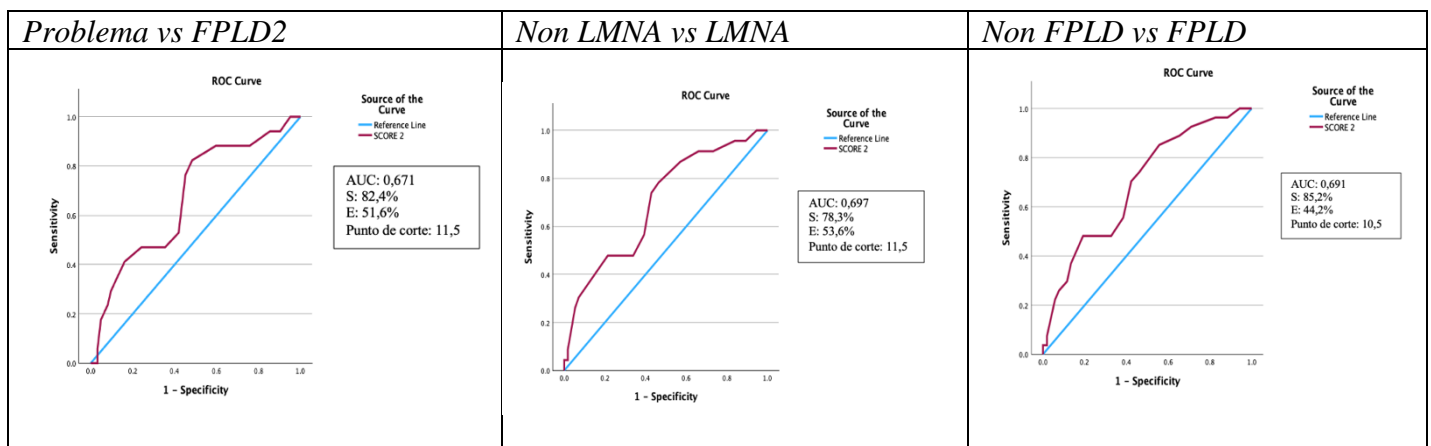
Co obxectivo de avaliar a capacidade discriminativa de cada unha das variables (Score I, II e III, FMR e mFMR) na detección de homes con LDPF2, elaborouse unha curva ROC para cada unha delas, comparando, ademais, diferentes subgrupos (Problema vs FPLD2; Non LMNA vs LMNA; Non FPLD vs FPLD) para valorar o rendemento das probas. Aqueles doentes que carecían de datos de pregaduras (catro do grupo Problema e un do grupo FPLD2) foron desbotados para este cálculo.

Previo a isto, analizáronse estatisticamente as variables, obtendo unha distribución NORMAL para todas, agás para a Score I. Seguidamente, coa t de Student ou a proba de Mann-Whitney (dependendo da distribución), atopáronse diferenzas estatisticamente significativas entre os grupos nas variables Score I, II e III e en mFMR.

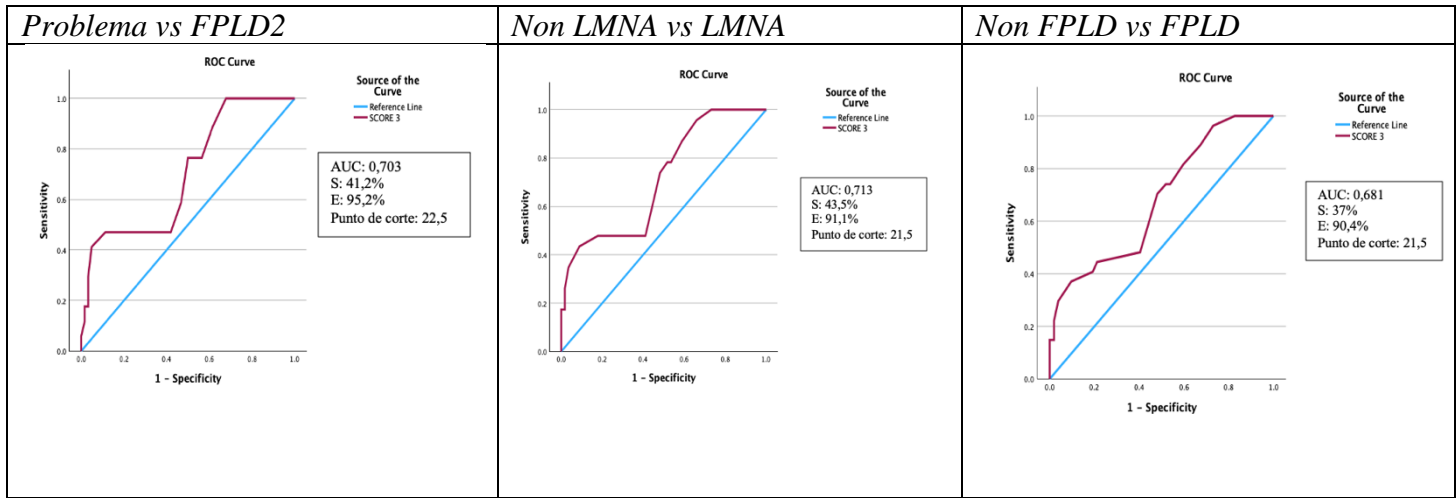
Para a Score I, na primeira comparación (Problema vs FPLD2), a proba obtivo unha AUC (área baixo a curva) de **0,61** (IC 95%: 0,468 – 0,751); na segunda comparación (Non LMNA vs LMNA), a AUC foi de **0,656** (IC 95%: 0,532 – 0,781); e na terceira comparación (Non FPLD vs FPLD), a AUC foi de **0,656** (IC 95%: 0,534 – 0,777).



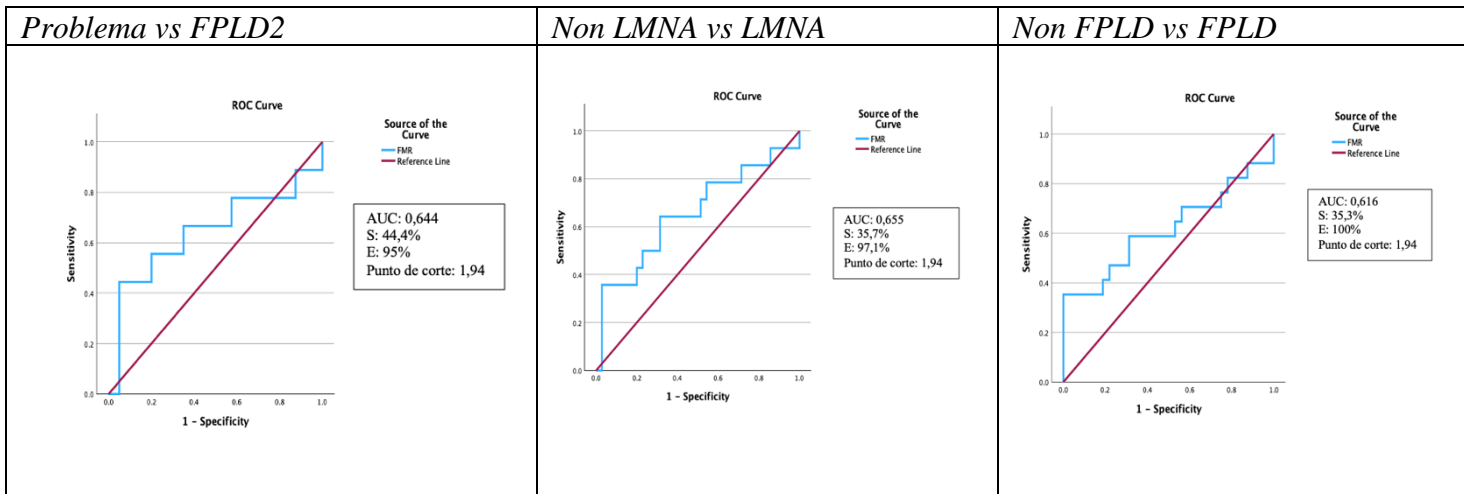
Para a Score II, na primeira comparación, a proba obtivo unha AUC de **0,671** (IC 95%: 0,527 – 0,815); na segunda comparación, a AUC foi de **0,697** (IC 95%: 0,570 – 0,823); e na terceira comparación, a AUC foi de **0,691** (IC 95%: 0,570 – 0,812).



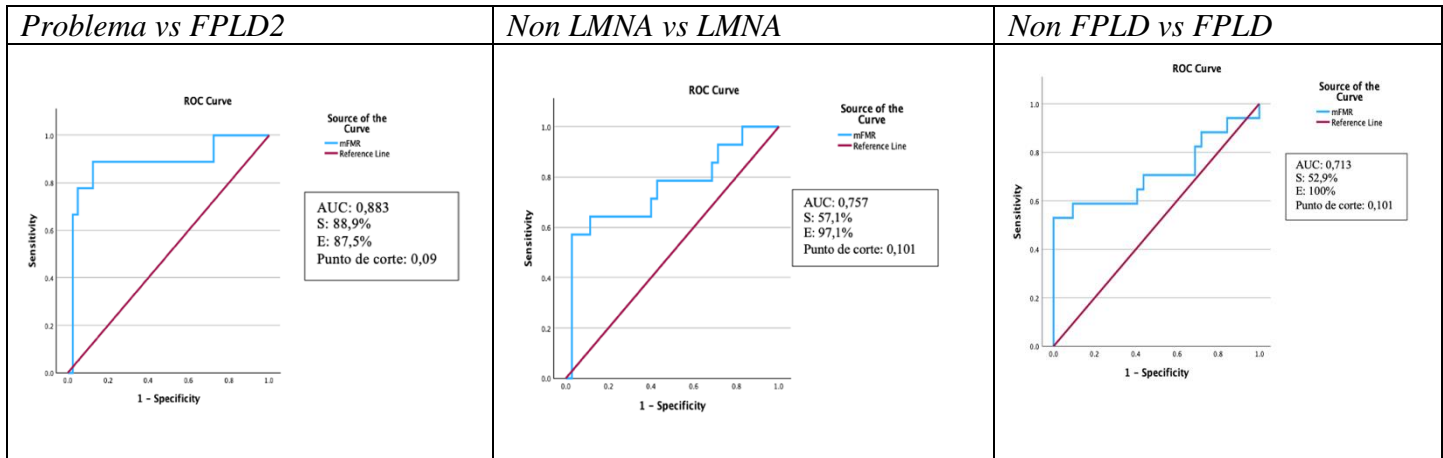
Para a Score III, na primeira comparación, a proba obtivo unha AUC de **0,703** (*IC 95%: 0,563 – 0,842*); na segunda comparación, a AUC foi de **0,713** (*IC 95%: 0,589 – 0,837*); e na terceira comparación, a AUC foi de **0,681** (*IC 95%: 0,557 – 0,804*).



Para FMR, na primeira comparación obtívose unha AUC de **0,644** (*IC 95%: 0,403 – 0,886*); na segunda comparación, a AUC foi de **0,655** (*IC 95%: 0,470 – 0,840*); e na terceira comparación (Non FPLD vs FPLD), a AUC foi de **0,616** (*IC 95%: 0,429 – 0,803*).



Para **mFMR**, na primeira comparación obtívose unha AUC de **0,883** (*IC 95%: 0,732 – 1,035*); na segunda comparación, a AUC foi de **0,757** (*IC 95%: 0,589 – 0,925*); e na terceira comparación, a AUC foi de **0,713** (*IC 95%: 0,536 – 0,890*).



En todas as curvas ROC, o punto de corte foi determinado pola índice de Youden ($J = \text{sensibilidade} + \text{especificidade} - 1$), escollendo o seu valor máximo, posto que é o que equilibra sensibilidade e especificidade. É importante aclarar que tanto a especificidade como a sensibilidade dependen do punto de corte e da distribución de resultados, de aí as diferenzas entre as comparacións.

5.3. Nova comparativa (FPLD2 fronte a Novos FPLD2)

Tendo en conta os resultados obtidos nas análises anteriores, decidiuse facer unha nova comparación entre os homes diagnosticados previamente de FPLD2 a partir de mulleres da familia (cun total de 18 individuos) e os varóns nos que se atoparon variantes atípicas en *LMNA* ao realizar este estudo (7 doentes). Neles, analizáronse datos das variables cualitativas diabetes, hipertrigliceridemia, esteatose, lipomas e flebomegalia, e das cuantitativas HbA1c, triglicéridos, IMC, leptina, WHR, pregadura tricípital, bicípital, suprailíaca, subescapular, da coxa e do papo da perna, % graxa total, % graxa EEII, % graxa tronco, graxa visceral, FFM total, EESS FFM, EEII FFM e FFM tronco. Logo de aplicar a proba de X^2 para as cualitativas, e o test de t de Student ou proba de Mann-Whitney para as cuantitativas, obtivéronse diferenzas estatisticamente significativas nas variables (***p*-valor en táboa 8Ax, Anexos**):

- Cualitativas: esteatose, lipomas, flebomegalia.
- Cuantitativas: leptina, hiperTG, IMC, WHR, pregadura suprailíaca, pregadura subescapular, pregadura coxa, % graxa total, % graxa EESS, % graxa EEII, % graxa tronco, EESS FFM.

6. Discusión

Na LDPF2, por todo o explicado anteriormente, o diagnóstico de novo nos homes vólvese moi complexo, posto que a súa aparencia física non dista da dun home que non padece a enfermidade (15) e a sintomatoloxía non sempre orienta cara á dirección correcta. Por isto, é frecuente a existencia dun retraso diagnóstico, con maiores complicacións e comorbilidades (16). Co obxectivo de mellorar este último punto, decidiuse analizar xenética e fenotipicamente unha serie de homes que cumprían determinadas características indicadas no apartado de Suxeitos e Métodos.

No referido ao xenotipo, entre os dous métodos de análise previamente referenciados, identificáronse un total de sete variantes, das cales catro se clasificaron como variantes de significado incerto (VUS) e tres como variantes patóxenas (**táboas 6 e 7**).

Comezando polas VUS, a variante c.1256G>A (33) ten unha frecuencia na poboación xeral de 0,005%, a c.1567G>C (34) de 0,0086%, mentres que da c.1364G>A(35) e c.1367A>G (36) non se atopan recollidos datos da súa frecuencia. As catro foron detectadas en doentes que padecían alteracións na condución cardíaca, miocardiopatía dilatada, enfermidade de Charcot-Marie-Tooth, distrofias musculares ou en casos de morte súbita (37–42). Todas estas patoloxías están relacionadas co xene *LMNA* e, ata o momento, non hai reportado ningún caso de LDPF2 no que se atopara a variante, pero, tendo en conta a súa condición de VUS, non se pode descartar que, no futuro se poida atopar a relación ou que, por outra banda, sexa un achado incidental.

Por último, é curioso o caso de c.1718C>T, posto que é unha variante cunha frecuencia de 0.04% dentro da poboación europea analizada (43), pero da que aínda non se pode determinar a súa patoxenicidade para a doenza da que se está a falar. Foi descrita para enfermidades como miocardiopatía hipertrófica (44) ou a miocardiopatía dilatada. Hilde Van Esch et al. (45) describiron un caso dun home con esta variante, aínda que en homocigose, que padecía unha artropatía hereditaria, con calcinose tendinosa e características fenotípicas proxeroides, con lipodistrofia xeneralizada e micrognatia, engadíndose esta nova combinación clínica, explicada pola propia variante e a homocigose, ao arsenal de patoloxías causadas por alteracións en *LMNA*. No noso traballo, o home no que se atopou esta variante era heterocigoto para ela e tampouco presentaba un fenotipo claramente definitorio de LDPF2. Polo tanto, segue sen poder establecerse a relación directa entre esta alteración xenética e a patoloxía a estudo.

Por outra parte, as variantes c.1396A>G (N466D) (46) e c.1445G>A (R482Q), ambas presentes no exón 8 e consideradas dentro do grupo de variantes “típicas”, están claramente definidas como patóxenas e todas foron atopadas previamente en doentes con LDPF2, así como noutras patoloxías. Araújo-Vilar et al. (47) estudaron as características clínicas, metabólicas e de composición corporal de 47 doentes, 41 mulleres e 6 homes, con estas variantes (15 coa primeira delas fronte a 32 coa variante R482 – 30 con R482W e 2 con R482Q –), e viron que ambos grupos de comparación tiñan o fenotipo clásico de LDFP2, con perda progresiva de tecido adiposo subcutáneo en extremidades, nádegas e tronco, acumulación de graxa en cara e pescozo, hipertrofia muscular e problemas metabólicos típicos (resistencia á insulina, diabetes non cetoxénica, esteatose hepática...), pero, no caso de N466, producía menor expresividade do fenotipo e a plicometría obtiña valores máis altos, o que suxería que a perda de graxa subcutánea era menor, fronte a R482 (sobre todo R482W) que se manifestaba cun fenotipo máis agresivo, con maior perda de tecido adiposo e con inicio máis temperán. Wadhwa et al (48),

atoparon 5 novas variantes en doentes con fenotipos de LDPF2, entre os cales se atopaba unha muller con N466D, que manifestaba, de novo, un fenotipo menos agresivo que as doentes con variante R482. No noso traballo, se se comparase o fenotipo entre os doentes que presentaron VUS ou variantes “atípicas” fronte aos das variantes “típicas”, veríase que se corresponde cunha menor afectación, cunha aparencia física menos chamativa, así como menores comorbilidades. Isto correspóndese co esperado (de aí a dificultade diagnóstica) e co que sucede no sexo feminino.

Na análise das variables tanto cualitativas como cuantitativas comprobouse que algunhas delas amosaban diferenzas estatisticamente significativas entre o grupo *Problema* e o grupo *FPLD2*. Porén, non se puido establecer unha clara relación entre a significancia estatística e a facilidade no diagnóstico da doenza.

Por último, no estudo das tres Scores, a única que obtivo unha capacidade de discriminación e rendemento adecuados foi a Score III, cunha $AUC > 0,7$ en dúas das tres comparacións (*Problema vs FPLD2* e *Non LMNA vs LMNA*). Se se analizasen e comparasen entre sí as variables que inclúen cada unha das Scores, veríase que no caso da Score III se produciron algunhas modificacións que puideron condicionar ese cambio na capacidade de diferenciar sans de enfermos. Cabe destacar que as variables escollidas para incluír nas “Scores” foron seleccionadas baseándose en criterios clínicos que axudaran no diagnóstico do grupo *FPLD2* así como que constitúen características diferenciais da patoloxía.

En primeiro lugar, as variables correspondentes ás alteracións do metabolismo dos hidratos de carbono (preDM, DM, idade de diagnóstico de DM <40 anos) dividíronse e asignáronselles diferentes puntuacións a cada unha, obtendo como resultado máis puntos no caso de que a diabetes fose diagnosticada con menos de 40 anos. Isto fíxose baseándose en que na LDPF2, debido á distribución anormal da graxa e á resistencia a insulina consecuenta, é típico que a diabetes apareza antes. Pola súa parte, tanto a variable preDM como DM amosaron diferenzas estatisticamente significativas entre ambos grupos e a porcentaxe de ambas variables no grupo *Problema* foi de 69% fronte a 4,8% no grupo *FPLD2*. Isto apoiaría o diagnóstico no caso de que se cumprise algunha das condicións, sendo, ademais, unha alteración que interesase coñecer de xeito precoz, debido ás comorbilidades e complicacións metabólicas que podería conlevar.

En segundo lugar, engadiuse un punto tanto se o doente presentaba hipertrofia de xemelgos (cun total de catro puntos) ou lipomas (cun total de cinco puntos), posto que ao ser ambas características frecuentes nos doentes con LDPF2, pensouse que terían unha repercusión no rendemento da proba aumentando a súa puntuación. Ningunha destas variables presentou diferenzas estatisticamente significativas entre o grupo *Problema* e *FPLD2*; porén a porcentaxe de hipertrofia de xemelgos no primeiro grupo foi de 47,6% fronte a 13,1% no segundo grupo, e no caso dos lipomas, 14,3% fronte a 3,6%. Partindo destes datos, a presenza destas características apoiaría a sospeita diagnóstica para a posterior comprobación.

No referido ás pregaduras corporais, tivéronse en conta todas as das anteriores probas (suprailíaca < 10 mm, coxa < 11 mm / < 6mm e suma de tricípital + bicípital < 12 mm); ademais, equivaleuse a puntuación tanto se a suma das pregaduras tricípital e bicípital era < 12 mm como se a tricípital soa era < 9 mm, asignándolle 4 puntos no caso de que se cumprise algunha destas condicións. Isto baseouse na hipótese de que debido á perda de graxa subcutánea, as medidas

das pregaduras serían menores que na poboación masculina non lipodistrófica, sendo maiores que nas mulleres lipodistróficas. Previamente, C. Vasandani et al (49) comparou a medida das pregaduras cutáneas da rexión subescapular e tricípital entre mulleres e homes con LDPF2. Na pregadura subescapular, non se atoparon diferenzas estatisticamente significativas entre ambos grupos. Porén, na pregadura tricípital os varóns lipodistróficos obtiveron medidas entre o p5 e o p50 da poboación estudada, sen seguir ningunha tendencia específica, fronte ás mulleres nas que todas as medidas foron menores do p1. A principal limitación deste estudo foi a ausencia dunha cohorte de controis ou de doentes previamente diagnosticados do tamaño estatístico necesario para comparar, polo que resultou imposible saber con seguridade a sensibilidade e especificidade destas medidas para o diagnóstico da patoloxía. Aínda así, comprobouse que no caso dos homes tiñan valores máis altos nas plicometrías que as mulleres, e, polo tanto, máis cercanos aos dos varóns non lipodistróficos, o cal se corresponde co esperado. No noso estudo, a media e desviación estándar (**táboa 5Ax, Anexos**) para as pregaduras incluídas na Score, no grupo *Problema*, foron maiores que no grupo de comparación. Isto apoia a hipótese da evidencia dun fenotipo menos grave en homes non diagnosticados a partir de mulleres da familia, complicando o diagnóstico, e sendo necesaria a utilización doutras ferramentas de xeito complementario.

A Score III, inclúe, ademais, as variables MASLD, pancreatite, distrofia muscular, arritmia e hipertrigliceridemia. As cinco amosaron maiores porcentaxes no grupo *Problema* fronte ao grupo *FPLD2* (**táboa 3Ax, Anexos**), o cal apoiaría a súa inclusión na Score para facilitar o diagnóstico.

Pasando á análise do rendemento da proba, cabe destacar que no caso das doenzas raras interesa que haxa, ademais dunha AUC que cumpra criterios de significancia estatística ($> 0,7$), unha alta especificidade das probas, posto que compre que os doentes diagnosticados sexan realmente enfermos e que non haxa un alto número de falsos positivos. Comparando o grupo *Problema* fronte o grupo *FPLD2*, a AUC é de 0,703, cunha especificidade do 95,2% sendo o punto de corte 22,5 puntos. En cambio, na segunda comparación (*non LMNA vs LMNA*) para que a especificidade se manteña por enriba do 90%, o punto de corte debería baixar a 21,5. Isto explícase porque a distribución de resultados nas dúas comparacións é diferente, sendo os valores de grupo control (0) máis baixos na segunda comparación fronte a primeira. Porén, e partindo da base de conseguir a maior especificidade posible, se na segunda e terceira comparación se sube o punto de corte a 22,5 (igualándoo coa primeira), a especificidade sería maior (96,4% para a segunda e 96,2% para a terceira). Dito isto e tomando como punto de corte 22,5, no noso estudo, só 3 doentes do grupo problema obtiveron un valor diagnóstico na Score, sendo só 1 o que posteriormente se lle atopou unha variante en *LMNA*. Isto demostra que a Score pese a ter unha alta especificidade, non permite diagnosticar directamente e só serve de axuda para orientar os posteriores estudos complementarios.

No caso da análise do índice (mFMR) creado durante o traballo e extraído a partir de datos da DXA, obtivéronse, nos tres grupos de comparación, $AUC > 0,7$, cun punto de corte de 0,09 para a primeira comparación e 0,101 para as outras dúas. Esta diferenza no punto de corte é explicada polas mesmas razóns do que sucedeu na Score III (diferente distribución de datos, necesidade de modificación de punto de corte para manter a mesma especificidade). Porén, neste caso, tanto na comparación de *Non LMNA vs LMNA* como *Non FPLD vs FPLD*, poderíase baixar o punto de corte a 0,09 (igualándoo coa primeira) e seguiría manténdose unha especificidade $> 90\%$ (91,4% e 93,7%, respectivamente). Dito isto, e tomando como punto de

corte 0,09, no noso estudo, só 5 doentes do grupo problema obtiveron un valor diagnóstico; porén en ningún deles se atoparon variantes en *LMNA*. Isto pode ser debido a que estes doentes teñen un fenotipo menos aparente e, polo tanto, non se altera a DXA. Aínda así, está é unha proba limitada a certos centros e con alta repercusión económica. É por iso que non deixa de considerarse complementaria á todo o anterior.

Por outra parte, na última comparación que se fixo (FPLD2 xa diagnosticados con variantes “típicas” en *LMNA* – exón 8 – fronte a Novos FPLD2, doentes do grupo Problema con variantes en *LMNA* diferentes ás habituais), víronse diferenzas estatisticamente significativas nos datos da plicometría (fundamentalmente, para as pregaduras suprailíaca, subescapular e coxa) así como nos datos do DXA (% graxa total, % graxa EESS, % graxa EEII, % graxa tronco e EESS FFM). Mory et al. (50) estudaron 21 doentes, 17 mulleres fronte a 4 homes, non emparentados entre sí, con diferentes formas de lipodistrofia, os cales se dividiron en diagnóstico de LDPF típica, atípica e LD xeneralizada. Entre os dous primeiros grupos, as principais variantes atopadas foron as tres típicas do exón 8 (R482W, R482Q, N466D) e algunhas atípicas localizadas noutros exóns (R349W, R582C, R584H). No caso das variantes do exón 8, o fenotipo asociado era o clásico da LDPF2, así como tamén o eran as alteracións da DXA, mentres que no resto de variantes, a aparencia física era máis variable, menos chamativa e máis similar á de doentes non lipodistróficos e o DXA non era completamente diagnóstico. Isto coincide co observado no noso estudo.

Para finalizar, cabe destacar que a principal limitación do noso traballo foi o baixo número de doentes varóns atopados con características de LDPF2 que non estiveran diagnosticados a partir das mulleres da familia, debido fundamentalmente a que ao non ter un fenotipo chamativo, non acoden a consulta de Endocrinoloxía e Nutrición por ese motivo. Ademais, o grupo FPLD2 que se empregou de comparativa tamén era moi reducido. Por isto, os resultados están condicionados polo pequeno tamaño da mostra, explicado á súa vez pola rareza da doenza, e deben ser tomados con cautela. Sería interesante probar a combinar outras variables que desen lugar a un método de puntuación con maior especificidade e rendemento xeral; porén non se descarta a posibilidade de que só sirva de orientación diagnóstica e/ou cribado e que continúe a ser necesaria a realización de análises moleculares posteriores para obter a certeza do diagnóstico.

7. Conclusións

O fenotipo masculino na LDPF2 é pouco evidente, complicando o diagnóstico clínico. Partindo do obxectivo deste traballo e de acordo cos resultados obtidos, pódese concluír:

- A análise das diferentes variables por separado non permite establecer ningunha diferenza entre os grupos comparados e non axuda ao diagnóstico.
- A análise xenética é fundamental, aínda que moitas das variantes que aparecen seguen a ser consideradas variantes de significado incerto.
- Coincidindo co observado nas mulleres, os doentes LDPF2 con variantes clásicas en *LMNA* (exón 8) presentan alteracións características da patoloxía tanto na plicometría como na DXA, sobre todo, en comparación con aqueles que presenta variantes localizadas noutras rexións do xene.
- O uso da DXA está limitado pola súa dispoñibilidade e repercusión económica.
- Deseñouse unha “Score” para identificar doentes cunha alta especificidade (>90%), o que permite excluír homes, de xeito razoable, á hora de solicitar estudos xenéticos. Porén, aínda que este sistema non permite identificar o 100% dos doentes con variantes patóxenas en *LMNA*, considérase que é unha ferramenta útil á hora de tomar decisións sobre a realización ou non dun estudo xenético que confirme a patoloxía.

8. Bibliografía

1. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:375–83. doi:10.2147/DMSO.S136912
2. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med.* 2000;108(2):143–52. doi:10.1016/s0002-9343(99)00414-3
3. Cortés V, Santos JL. Lipodistrofias primarias: presentación clínica y diagnóstico. *Rev Méd Chile.* 2019;147(11):1449–57.
4. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, Van Hout C, Yadav A, Colonie R, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes.* 2020;69(2):249–58. doi:10.2337/db19-0447
5. Orphanet. [Internet]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>
6. Garg A, Xing C, Agarwal AK, Westfall AK, Tomchick DR, Zhang X, et al. Gain of function NOTCH3 variants cause familial partial lipodystrophy due to activation of senescence pathways. *Diabetes.* 2024 Dec 9;db240624. doi:10.2337/db24-0624
7. García GM, Díaz MSR, Bello ÁA, Camargo DG, Alegría CG. Asociación entre el gen de caveolina 1 (CAV1) y el riesgo cardiovascular en adultos. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;5(1):15–21.
8. Schuermans N, El Chehadeh S, Hemelsoet D, Gautheron J, Vantyghem MC, Nouioua S, et al. Loss of phospholipase PLAAT3 causes a mixed lipodystrophic and neurological syndrome due to impaired PPAR γ signaling. *Nat Genet.* 2023;55(11):1929–40. doi:10.1038/s41588-023-01535-3
9. Lipodystrophy, Familial Partial, Type 9 - MalaCards. [Internet]. Disponible en: https://www.malacards.org/card/lipodystrophy_familial_partial_type_9
10. Jackson SNJ, Howlett TA, McNally PC, O’Rahilly S, Trembath RC. Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *QJM.* 1997;90(1):27–36. doi:10.1093/qjmed/90.1.27
11. Köbberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet.* 1986 Apr;23(2):120–7. doi: 10.1136/jmg.23.2.120
12. Treiber G, Flaus Furmaniuk A, Guilleux A, Medjane S, Bonfanti O, Schneebeli S, et al. A recurrent familial partial lipodystrophy due to a monoallelic or biallelic LMNA founder variant highlights the multifaceted cardiac manifestations of metabolic laminopathies. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):453–62. doi:10.1530/EJE-21-0413

13. Pellegrini C, Columbaro M, Schena E, Prencipe S, Andrenacci D, Iozzo P, et al. Altered adipocyte differentiation and unbalanced autophagy in type 2 Familial Partial Lipodystrophy: an in vitro and in vivo study of adipose tissue browning. *Exp Mol Med.* 2019;51(8):89. doi:10.1038/s12276-019-0305-4
14. Schilling WHK, Crook MA. Cutaneous stigmata associated with insulin resistance and increased cardiovascular risk. *Int J Dermatol.* 2014;53(9):1062–9. doi:10.1111/ijd.1246
15. Fernandez-Pombo A, Diaz-Lopez EJ, Castro AI, Sanchez-Iglesias S, Cobelo-Gomez S, Prado-Moraña T, et al. Clinical Spectrum of LMNA-Associated Type 2 Familial Partial Lipodystrophy: A Systematic Review. *Cells.* 2023;12(5):725. doi:10.3390/cells12050725
16. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4500–11. doi:10.1210/jc.2016-2466
17. Guillín-Amarelle C, Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Lipodystrophic laminopathies: Diagnostic clues. *Nucleus.* 2018;9(1):249–60. doi:10.1080/19491034.2018.1451285
18. Oral EA, Garg A, Tami J, Huang EA, O’Dea LSL, Schmidt H, et al. Assessment of efficacy and safety of volanesorsen for treatment of metabolic complications in patients with familial partial lipodystrophy: Results of the BROADEN study. *J Clin Lipidol.* 2022;16(6):833–49. doi:10.1016/j.jacl.2022.07.003
19. Foss-Freitas MC, Akinci B, Neidert A, Bartlett VJ, Hurh E, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Selective targeting of angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) with vupanorsen for the treatment of patients with familial partial lipodystrophy (FPLD): results of a proof-of-concept study. *Lipids Health Dis.* 2021;20:174. doi:10.1186/s12944-021-01594-4
20. Camejo Berroeta G, Davidsson P. Contribución de la apolipoproteína CIII a la aterogenicidad de las dislipidemias. *Clín Investig Arterioscler.* 2012;24(5):252–60. doi:10.1016/j.arteri.2012.05.003
21. Chen PY, Gao WY, Liou JW, Lin CY, Wu MJ, Yen JH. Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3) Modulates Lipoprotein Metabolism and Dyslipidemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7310. doi:10.3390/ijms22147310
22. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):1776–82. doi: 10.1210/jcem.85.5.6565
23. Lazarte J, Wang J, McIntyre AD, Hegele RA. Prevalence of severe hypertriglyceridemia and pancreatitis in familial partial lipodystrophy type 2. *J Clin Lipidol.* 2021 Sep-Oct;15(5):653–7. doi: 10.1016/j.jacl.2021.07.008

24. Haque WA, Oral EA, Dietz K, Bowcock AM, Agarwal AK, Garg A. Risk factors for diabetes in familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1350-5. doi:10.2337/diacare.26.5.1350.
25. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2000;49(11):1958-62. doi:10.2337/diabetes.49.11.1958
26. Fernández-Pombo A, Yildirim Simsir I, et al. A cohort analysis of familial partial lipodystrophy from two Mediterranean countries. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(11):4875-86. doi:10.1111/dom.15882
27. Hegele RA. Premature Atherosclerosis Associated With Monogenic Insulin Resistance. *Circulation*. 2001;103(18):2225-9. doi:10.1161/01.CIR.103.18.2225
28. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. Patients with FPLD of the Dunnigan Type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5337-46. doi:10.1210/jc.2003-031658
29. Patni N, Li X, Adams-Huet B, et al. Regional Body Fat Changes and Metabolic Complications in Children With Dunnigan Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1099-108. doi:10.1210/jc.2018-01922
30. National Human Genome Research Institute Home | NHGRI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/>
31. Oshina I, Spigulis J. Beer-Lambert law for optical tissue diagnostics: current state of the art and the main limitations. *J Biomed Opt*. 2021 Oct 28;26(10):100901. doi: 10.1117/1.JBO.26.10.100901.
32. Transcript: ENST00000368300.9 (LMNA-205) - Summary - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 114 [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000160789;r=1:156114711-156140081;source=dbSNP;t=ENST00000368300;v=rs12117552;vdb=variation;vf=607255
33. VCV000476822.17 - ClinVar - NCBI [Internet]. [citado 18 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/476822/>
34. rs201583907 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs201583907#clinical_significance
35. VCV000927247.15 - ClinVar - NCBI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/927247/>
36. VCV003074004.2 - ClinVar - NCBI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/3074004/>

37. van Tintelen JP, Hofstra RMW, Katerberg H, Rossenbacker T, Wiesfeld ACP, du Marchie Sarvaas GJ, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J*. 2007 Dec;154(6):1130-9. doi: 10.1016/j.ahj.2007.07.021
38. Volodarsky M, Kerkhof J, Stuart A, Levy M, Brady LI, Tarnopolsky M, et al. Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot-Marie-Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. *J Med Genet*. 2021 Apr;58(4):284-8. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107032
39. Christiansen SL, Hertz CL, Ferrero-Miliani L, Dahl M, Weeke PE, LuCamp, et al. Genetic investigation of 100 heart genes in sudden unexplained death victims in a forensic setting. *Eur J Hum Genet*. 2016 Dec;24(12):1797–802. doi:10.1038/ejhg.2016.118.
40. Ning S, Han M, Qiu R, Hong X, Xia Z, Liu L, et al. Novel pathogenic variant in LMNA gene identified in a six-generation family causing atrial cardiomyopathy and associated right atrial conduction arrhythmias. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1109008. doi: 10.3389/fcvm.2023.1109008
41. Cesar S, Coll M, Fiol V, Fernandez-Falgueras A, Cruzalegui J, Iglesias A, et al. LMNA-related muscular dystrophy: Identification of variants in alternative genes and personalized clinical translation. *Front Genet*. 2023 Mar 24;14:1135438. doi:10.3389/fgene.2023.1135438.
42. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: MedlinePlus Genetics [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/emery-dreifuss-muscular-dystrophy/>
43. rs60890628 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs60890628#clinical_significance
44. Francisco ARG, Santos Gonçalves I, Veiga F, Mendes Pedro M, Pinto FJ, Brito D. Complex phenotype linked to a mutation in exon 11 of the lamin A/C gene: Hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, severe dyslipidemia and diabetes. *Rev Port Cardiol*. 2017 Sep;36(9):669.e1-669.e4. doi: 10.1016/j.repc.2016.11.014
45. Van Esch H, Agarwal AK, Debeer P, Fryns JP, Garg A. A homozygous mutation in the lamin A/C gene associated with a novel syndrome of arthropathy, tendinous calcinosis, and progeroid features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):517-21. doi: 10.1210/jc.2005-1697
46. VCV000209986.1 - ClinVar - NCBI [Internet]. [citado 16 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/209986/>

47. Araújo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Castro AI, Cobelo-Gómez S, Hermida-Ameijeiras Á, Rodríguez-Carnero G, et al. Variable expressivity in type 2 familial partial lipodystrophy related to R482 and N466 variants in the LMNA gene. *J Clin Med*. 2021;10(6):1259. doi:10.3390/jcm10061259.
48. Wadhwa A, Vasandani C, Garg A. Novel heterozygous LMNA variants causing familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A35. doi:10.1210/jendso/bvab048.068.
49. Vasandani C, Li X, Sekizkardes H, Adams-Huet B, Brown RJ, Garg A. Diagnostic value of anthropometric measurements for familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2132–41. doi:10.1210/clinem/dgaa137
50. Mory PB, Crispim F, Freire MBS, Salles JEN, Valério CM, Godoy-Matos AF, et al. Phenotypic diversity in patients with lipodystrophy associated with LMNA mutations. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(3):423–31. doi:10.1530/EJE-12-0311

Anexos

Táboa 1Ax. Secuencia dos Primers Forward (F) e Reverse (R) empregados na secuenciación de Sanger.

Secuencia Primers (con cola M13) - xene <i>LMNA</i>		
Exón 1	F	tgtaaaacgacggccagtACTCCGAGCAGTCTCTGTCC
	R	caggaaacagctatgaccCGCCCTCTCCACTCCC
Exón 2	F	tgtaaaacgacggccagtCTGGGAGCCTGGCACTG
	R	caggaaacagctatgaccGGGAGGGCCTAGGTAGAAGAG
Exón 3	F	tgtaaaacgacggccagtAGCAGCCCACCTCTCAGCTT
	R	caggaaacagctatgaccGGAAGGCGAGCTCTGCAC
Exóns 4-5	F	tgtaaaacgacggccagtCAGGTAAAGTGGGGCTGGT
	R	caggaaacagctatgaccAAACAGCACACAGGCCATCT
Exón 6	F	tgtaaaacgacggccagtGTCCCTCCTTCCCCATACTT
	R	caggaaacagctatgaccGGTCTAGTCAAGGCCAGTTG
Exón 7	F	tgtaaaacgacggccagtGTGCTGGCAGTGTCCCTCTG
	R	caggaaacagctatgaccTGTCTTGCCACTCTCTCTCCC
Exón 8	F	tgtaaaacgacggccagtTGGGCCTTTGAGCAAGATAC
	R	caggaaacagctatgaccGACACTTACCCCAGCGCT
Exón 9	F	tgtaaaacgacggccagtGGCCTTGGGTGGCGAT
	R	caggaaacagctatgaccCGATGTTGGCCATCAGGG
Exón 10	F	tgtaaaacgacggccagtAGTTGCAGGTGGTCACTGG
	R	caggaaacagctatgaccAAAGATTTTTGGCACGGG
Exón 11	F	tgtaaaacgacggccagtGTTGGGCCTGAGTGGTCA
	R	caggaaacagctatgaccGCTCTCCCCCTGCAAG
Exón 12	F	tgtaaaacgacggccagtTCCTAGACAGCCCACCTCTG
	R	caggaaacagctatgaccCTGGTACCTGGGAGAATGGA

Táboa 2Ax. Criterios do ACMG para a clasificación das variantes. *Fonte: traducido de American College Medical Genetics.*

Evidencia de patoxenicidade	Categoría
Moi forte (Very Strong)	PVS1: variante nula nun xene onde a perda de función é un mecanismo coñecido da enfermidade
Forte (Strong)	PS1: mesmo cambio de aminoácido ca unha variante patóxena previamente coñecida, sen importar o cambio de nucleótido
	PS2: variante de novo nun doente con enfermidade e sen antecedentes familiares (con confirmación paterna e materna)
	PS3: os estudos funcionais <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> amosan dano sobre o xene ou sobre a súa expresión
	PS4: a prevalencia da variante en individuos afectados é maior que nos controis
Moderada (Moderate)	PM1: localizada nunha rexión crítica sen variantes benignas coñecidas
	PM2: ausente ou presente en baixa frecuencia nos controis
	PM3: só para enfermidades recesivas, detectada <i>en trans</i> con outra variante patóxena (en diferentes cromosomas homólogos, cada unha nunha copia do xene)
	PM4: produce cambios na lonxitude da proteína (insercións ou deleccións en rexións non repetidas)
	PM5: cambio dun aminoácido diferente pero por un mecanismo xa coñecido como patóxeno
	PM6: variante de novo, pero sen confirmación paterna nin materna
De apoio (supporting)	PP1: varios familiares afectados pola enfermidade amosan esa variante
	PP2: variante nun xene con baixa taxa de variantes benignas
	PP3: a análise mediante algoritmos informáticos amosa un efecto lesivo da variante para o xene
	PP4: historia familiar con alta especificidade para unha enfermidade con etioloxía xenética única
	PP5: unha fonte fiable reporta a variante como patóxena, pero sen avaliación independente da mesma

Táboa 3Ax. Porcentaxes variables cualitativas

<i>Variable cualitativa</i>	<i>% Problema</i>	<i>% FPLD2</i>
DM2	58,3	6
preDM	10,7	6
DM + preDM	69	11,9
ECVA	23,8	4,8
Arritmia	19	3,6
HiperTG	50	16,7
Pancreatite	7,1	1,2
RD	19,3	0
HTA	56	8,3
MASLD	59,7	12,5
Lipomas	14,3	3,6
Flebomegalia	9,5	16,7
Hipertrofia xemelgos	47,6	13,1
Acantose	31,3	2,4
TG > 500	12,2	2,4
ERC	27,4	4,8
IRC	10,7	3,6
Cataratas	23,9	1,4
Etilismo	20,5	0
Estatinas	60,7	8,3
Fibratos	8,3	2,4
iSGLT2	42,9	2,4
Metformina	41,7	2,4
aGLP1	25	1,2
iDPP4	15,5	1,2
AAS	25	2,4
Insulina	29,8	1,2
Outros antidiabéticos	14,3	0
AntiHTA	56	9,5
Ezetimibe	27,4	3,6
Tabaco A	31,8	2,3
Tabaco B	45,6	11,8
Tabaco C	57,4	14,8
Distrofia muscular	1,2	0

Táboa 4Ax. Resultados da proba X².

<i>Variable cualitativa</i>	<i>p-valor</i>
DM2	0,0002*
preDM	0,153
DM + preDM	0,001*
ECVA	0,501
Arritmia	0,495
HiperTG	0,259
Pancreatite	0,630
RD	0,155
HTA	0,011 *
MASLD	0,015 *
Lipomas	0,881
Flebomegalia	1,9E-08 *
Hipertrofia xemelgos	0,968
Acantose	0,021*
TG > 500	0,632
ERC	0,309
IRC	0,744
Cataratas	0,080
Etilismo	0,135
Estatinas	0,001 *
Fibratos	0,372
iSGLT2	0,001 *
Metformina	0,001 *
aGLP1	0,024 *
iDPP4	0,0002 *
AAS	0,080
Insulina	0,008*
Outros antidiabéticos	0,264
AntiHTA	0,034 *
Ezetimibe	0,139
Tabaco A	0,067
Tabaco B	0,321
Tabaco C	0,221
Distrofia muscular	Non pode ser calculado porque non existen datos para comparación en FPLD2

Táboa 5Ax. Medias e desviación estándar das variables

<i>Variable cuantitativa</i>	<i>Problema</i>		<i>FPLD2</i>	
	<i>Media</i>	<i>DesvEst</i>	<i>Media</i>	<i>DesvEst</i>
Idade	60,32	10,39	57,06	17,49
FGE	80,65	18,13	80,44	21,18
Alb/crea	121	314,83	27,88	43,69
A1c	7,05	1,23	5,85	0,87
TG	180,20	194,09	148,67	72,61
Máximo TG	341,03	353,37	279,72	143,67
Colesterol total	142,94	38,44	175,94	33,70
HDLc	41,58	11,09	43,17	15,79
LDLc	70,14	27,42	103,50	28,37
Leptina	7,28	9,75	5,33	3,30
AST	25,89	9,88	21,94	8,40
ALT	35,78	18,64	27	13,01
GGT	54,74	59,02	31,24	23,31
FA	82,35	30,30	89,67	58,65
Peso	93,15	16,83	80,88	14,78
Talla	1,71	0,07	1,73	0,05
IMC	31,96	5,42	26,98	4,23
Circunferencia cintura	110,34	14,01	91,09	10,67
Circunferencia cadeira	104,11	11,49	95,65	10,54
WHR	1,05	0,07	0,95	0,08
Perímetro xeonllo	34,96	2,55	33,38	2,18
Perímetro xemelgo	38,89	3,13	37,40	3,34
Perímetro nocelo	23,09	1,93	22,19	1,24
Pregadura tricípital	11,30	4,35	7,29	4,12
Pregadura bicípital	11,66	4,29	5,94	2,54
Suma dos dous anteriores	21,54	9,25	12,50	6,86
Pregadura suprailíaca	19,03	7,17	8,47	2,96
Pregadura subescapular	39,05	14,85	25,41	8,78
Pregadura coxa	8,45	4,56	5,24	1,89
Pregadura papo da perna (en mm)	6,48	3,84	4,24	1,30
Índice papo da perna	0,64	0,03	0,65	0,04
Hipertrofia de xemelgos (perímetros)	0,22	0,02	0,01	0,01
% graxa total	34,16	6,93	21,66	3,77
% graxa EESS	29,49	7,59	18,54	3,87
% graxa EEII	26,05	7,13	15,39	2,91
% graxa tronco	40,74	7,69	26,74	6,48
Graxa total	32,06	11,01	17,31	4,61
Graxa EESS	3,18	1,35	1,97	0,55
Graxa EEII	7,15	3,35	3,59	0,83
Graxa tronco	21	7,13	10,59	3,88
Graxa visceral	2,79	1,33	1,89	0,78
Graxa visc/Graxa EEII	0,41	0,17	0,50	0,15
Total FFM	56,21	7,82	59,93	10,58
EES FFM	6,99	1,45	8,28	1,71
EEII FFM	18,41	2,93	19,02	3,85
Tronco FFM	27,93	3,19	27,40	5,17
Total Fat/FFM	0,58	0,21	0,29	0,07
EEII Fat/FFM	0,39	0,17	0,19	0,04
Visceral Fat/total FFM	0,05	0,02	0,03	0,01
Total DMO	1,29	0,13	1,28	0,21
EES DMO	1,07	0,15	1,08	0,21
EEII DMO	1,35	0,14	1,32	0,26
Tronco DMO	1,07	0,13	1,08	0,20
Columna DMO	1,26	0,19	1,30	0,27
Pelvis DMO	1,04	0,15	1,09	0,25
Total (FFM*DMO/FAT)	2,49	0,82	4,57	1,47
EEII(FFM*DMO/FAT)	3,94	1,34	7,24	2,22
Masa ósea total	4,53	5,07	2,72	0,69
Volume estimado (Ve)	94,21	15,57	84,72	14,84
Volume estimado por tecido (Vc)	91,10	15,91	75,81	14,34
Diferenza Ve-Vc	3,22	2,17	3,83	0,87
Hipertrofia EEII 1	0,07	0,01	0,08	0,004
Hipertrofia EEII 2	6,31	0,77	6,54	1,15

Táboa 6Ax. Resultados da proba t de Student.

<i>Variable cuantitativa</i>	<i>p-valor</i>
HbA1c	0,0002 *
Colesterol total	0,001 *
HDLc	0,628
LDLc	1,97E-05 *
Talla	0,232
WHR	3,97E-06 *
Perímetro xeonllo	0,025 *
Perímetro xemelgo	0,098
Pregadura bicipital	1,48E-06 *
Suma de preg tricripital + bicipital	2,29E-04 *
Pregadura subescapular	0,001 *
Hipertrofia de xemelgos (perímetros)	0,692
% graxa total	6,19E-07 *
% graxa EEII	0,000006 *
% graxa tronco	6,81E-06 *
Graxa visc/Graxa EEII	0,203
Total FFM	0,203
EESS FFM	0,023 *
EEII FFM	0,599
Tronco FFM	0,690
EEII DMO	0,805
Tronco DMO	0,837
Columna DMO	0,602
Pelvis DMO	0,594
Total (FFM*DMO/FAT)	0,002 *
EEII(FFFM*DMO/FAT)	4,41E-07 *
Hipertrofia EEII	6,95E-07 *
Hipertrofia EEII-2	0,466

Táboa 7Ax. Resultados do test de Mann-Whitney.

<i>Variable cuantitativa</i>	<i>p-valor</i>
FGE	0,902
Alb/cre	0,601
TG	0,600
Máx TG	0,827
Leptina	0,724
AST	0,257
ALT	0,062
GGT	0,073
FA	0,687
Peso	0,016 *
IMC	0,001 *
Circunferencia cintura	2,31E-07 *
Circunferencia cadeira	0,008 *
Perímetro nocelo	0,049 *
Pregadura tricripital	1,41E-04 *
Pregadura suprailfaca	3,43E-09 *
Pregadura coxa	4,12E-04 *
Pregadura papo da perna	0,006 *
Índice do papo da perna/pregadura	0,097
% graxa EESS	2,03E-05 *
Graxa total	6,43E-06 *
Graxa EESS	0,001 *
Graxa EEII	2,87E-05 *
Graxa tronco	5,04E-05 *
Graxa visceral	0,113
Total Fat/FFM	2,38E-06 *
EEII Fat/FFM	1,61E-05 *
Visceral Fat/total FFM	0,042 *
Total DMO	0,588
EESS DMO	0,494
Masa ósea total	0,004 *
Volume estimado (Ve)	0,140
Volume estimado por tecido (Vc)	0,013 *
Diferenza de Ve – Vc (L)	0,010 *

Táboa 8Ax. Variables e *p-valores* analizados entre FPLD2 e novos FPLD2

<i>Variable</i>	<i>p-valor</i>
Diabetes	0,32
HiperTG	0,03 *
MASLD	0,05 *
Lipomas	0,05 *
Flebomegalia	0,01 *
HbA1c	1,00
Leptina	0,04 *
Triglicéridos	0,73
IMC	0,002 *
WHR	0,002 *
Pregadura tricripital	0,55
Pregadura bicipital	0,11
Pregadura suprailfaca	0,001 *
Pregadura subescapular	0,04 *
Pregadura coxa	0,03 *
Pregadura papo da perna	0,94
% graxa total	0,00002 *
% graxa EESS	0,001 *
% graxa EEII	0,003 *
% graxa tronco	0,0002 *
Graxa visceral	0,16
FFM total	0,25
EESS FFM	0,07 *
EEII FFM	0,37
FFM tronco	0,64

