



Cristina Guillín Amarelle

Tesis doctoral

BÚSQUEDA DE NUEVOS GENES IMPLICADOS
EN LA ETIOPATOGENIA DE LOS SÍNDROMES
LIPODISTRÓFICOS INFRECIENTES

Departamento de Psiquiatría, Radiología y Salud Pública

Santiago de Compostela
2016



DIRECTORES:

Dr. David Araujo Vilar

Profesor Titular de Medicina.

Unidade de Enfermedades Tiroideas e Metabólicas (UETeM).

Departamento de Psiquiatría, Radioloxía e Saúde Pública. CIMUS-IDIS. Facultade de Medicina e Odontoloxía. Universidade de Santiago de Compostela.

Dra. Ana Fernández Marmiesse

Investigador Juan Rodés.

Especialista en Bioquímica Clínica.

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas.

Servicio de Pediatría.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

FINANCIACIÓN:

Xunta de Galicia PGIDIT03PXIB20801PR (DA-V)

Fundación Mutua Madrileña (DA-V).

Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade (PS09/17)

Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS PI081449 (DA-V)





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULDADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

D. David Araujo Vilar, Profesor Titular del Departamento de Psiquiatría, Radioloxía e Saúde Pública de la Universidad de Santiago de Compostela,

HACE CONSTAR

Que el presenta trabajo titulado “**Búsqueda de nuevos genes implicados en la etiopatogenia de los síndromes lipodistróficos infrecuentes**” realizado bajo mi dirección (conjunta con Dra. Ana Fernández Marmiesse) por Dña. Cristina Guillín Amarelle en este Departamento, se encuentra concluido para ser presentado y así optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela; considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 del reglamento de Estudios de Doctoramiento, y que como director de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.

Firma el presente informe en Santiago de Compostela, a de De 2016.

Fdo. David Araujo Vilar





UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dña. Ana Fernández Marmiesse, _____

HACE CONSTAR

Que el presenta trabajo titulado “**Búsqueda de nuevos genes implicados en la etiopatogenia de los síndromes lipodistróficos infrecuentes**” realizado bajo mi dirección (conjunta con el Dr David Araujo Vilar) por Dña. Cristina Guillín Amarelle en este Departamento, se encuentra concluido para ser presentado y así optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela; considerando que reúne los requisitos exigidos en el artículo 34 del reglamento de Estudios de Doctoramiento, y que como director de la misma no incurre en las causas de abstención establecidas en la ley 30/1992.

Firma el presente informe en Santiago de Compostela, a de De 2016.

Fdo. Ana Fernández Marmiesse



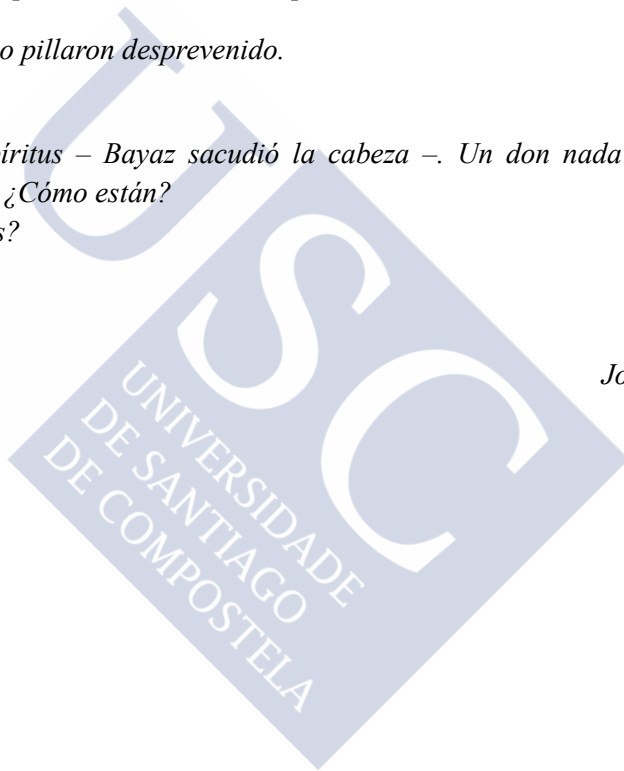
A mis padres

- *Tengo entendido que puede hablar con los espíritus.*

Las palabras del mago lo pillaron desprevenido.

- *¿Eh?*
- *Hablar con los espíritus – Bayaz sacudió la cabeza –. Un don nada común en los tiempos que corren. ¿Cómo están?*
- *¿Quién, los espíritus?*
- *Sí.*
- *Disminuyendo.*

Joe Abercrombie





AGRADECIMIENTOS

Le quedo especialmente agradecida a mi director de tesis, el profesor David Araújo Vilar, que ha mostrado conmigo paciencia infinita, honestidad y comprensión; así como a mi codirectora, Ana Fernández Marmiesse, que recordará mis visitas para quebrantarla con dudas constantes.

Agradecimientos muy especiales para mis compañeras en el equipo UeTEM: Sofía Sánchez Iglesias, Leticia Rodríguez Cañete, Blanca González Méndez y Silvia Rodríguez García; así como a los componentes del Servicio Endocrinología y Nutrición del CHUS: El profesor Felipe Casanueva Freijo, y mis compañeros Lucía Ordóñez Mayán, Marcos Pazos Couselo y Ana Castro Pais. Sin la inestimable y desinteresada colaboración de todos ellos habría sido imposible completar el presente trabajo. Gracias también a Lourdes Lloidy, que desde la Unidad de Xenómica del CHUS tuvo la amabilidad de dar paciente respuesta a todas mis preguntas.

Por último, la mayor de mi gratitud a todos los pacientes, necesaria y auténtica piedra angular sobre la que se ha podido levantar la tesis. Con todos he sufrido y he reído, y gracias a todos he crecido como profesional y, sobre todo, como persona.





ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 TEJIDO ADIPOSO.....	20
1.1.1 El tejido adiposo: definición, tipos y estructuras celulares	20
1.1.2 Estructuras subcelulares: la gota lipídica	23
1.1.3 Lípidos y procesos involucrados en su metabolismo	24
1.1.4 Adipogénesis	27
1.1.5 Distribución del tejido adiposo. Composición corporal	33
1.1.5.1 Distribución y estimación del tejido adiposo.....	33
1.1.5.2 Influencias genéticas sobre la distribución corporal de grasa.....	35
1.1.5.3 Influencias del medio sobre la distribución corporal de grasa.....	38
1.1.5.4 Influencias hormonales sobre la distribución corporal de grasa.....	39
1.1.5.5 Influencias del sexo sobre la distribución corporal de grasa	43
1.1.5.6 Influencias de la edad sobre la distribución corporal de grasa	46
1.2 ADIPOQUINAS	49
1.2.1 Definición	49
1.2.2 Leptina.....	49
1.2.3 Adiponectina	55
1.2.4 Otras adipocinas	55
1.3 INSULINA.....	56
1.4 LIPOINFLAMACIÓN Y LIPOTOXICIDAD	59
1.4.1 Definición, causas.....	59
1.4.2 Resistencia a la insulina	60
1.4.3 Lipotoxicidad y enfermedad hepática	65
1.4.4 El síndrome metabólico.....	66
1.4.5 El síndrome del ovario poliquístico.....	67

1.5 LAMINA Y ENVOLTURA NUCLEAR	68
1.5.1 Definición y procesamiento de las laminas	69
1.5.2 Funciones de las laminas	71
1.5.3 Relaciones de las laminas	71
1.5.4 Laminopatías	73
1.6 SEIPINA	76
1.7 LIPODISTROFIAS	79
1.7.1 Definición y clasificación	79
1.7.2 Lipodistrofias adquiridas	81
1.7.2.1 Lipodistrofia adquirida generalizada: síndrome de Lawrence.....	81
1.7.2.2 Lipodistrofia adquirida parcial: síndrome de Barraquer-Simons.....	82
1.7.2.3 Lipodistrofias parciales adquiridas en relación al VIH y su tratamiento.....	83
1.7.2.4 Lipodistrofias adquiridas como consecuencia de otros síndromes.....	84
1.7.3 Lipodistrofias de origen genético	85
1.7.3.1 Lipodistrofia congénita generalizada tipo 1: Berardinelli-Seip tipo 1.....	85
1.7.3.2 Lipodistrofia congénita generalizada tipo 2: Berardinelli-Seip tipo 2.....	86
1.7.3.3 Lipodistrofia congénita generalizada tipo 3: Berardinelli-Seip tipo 3.....	88
1.7.3.4 Lipodistrofia congénita generalizada tipo 4: Berardinelli-Seip tipo 4.....	88
1.7.3.5 Lipodistrofia congénita generalizada <i>like</i> por mutaciones en <i>PPARG</i>	89
1.7.3.6 Lipodistrofia parcial familiar tipo 1: síndrome de Köbberling.....	89
1.7.3.7 Lipodistrofia parcial familiar tipo 2: síndrome de Dunnigan.....	90
1.7.3.8 Lipodistrofia parcial familiar tipo 3.....	92
1.7.3.9 Otras formas de lipodistrofia parcial familiar.....	92
1.7.4 Lipodistrofias asociadas a otros síndromes –sistémicas	95
1.7.4.1 Progeria de Hutchinson-Gilford.....	95
1.7.4.2 Síndromes progeroides atípicos.....	97
1.7.4.3 Displasia mandíbulo acral tipo A.....	97
1.7.4.4 Displasia mandíbulo acral tipo B.....	98
1.7.4.5 Síndrome progeroide neonatal de Wiedeman-Rautenstrauch.....	98

1.7.4.6 Variante progeroide del síndrome de Marfan	99
1.7.4.7 Síndrome progeroide de Néstor Guillermo	99
1.7.4.8 Síndrome de Werner	99
1.7.4.9 Síndrome SHORT	100
1.7.4.10 Síndrome progeroide por mutación en <i>CAVI</i>	100
1.7.4.11 Síndrome MDPL –POLD1	100
1.7.4.12 Otros	100
1.7.5 Lipomas y lipomatosis	101
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	103
3 SUJETOS	107
3.1 CASOS	108
3.2 GRUPO CONTROL NOLIPODISTRÓFICOS	108
3.3 GRUPO CONTROL CONFPLD2	108
4 MÉTODOS	111
4.1 HISTORIA CLÍNICA	111
4.2 EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL	113
4.3 ANTROPOMETRÍA	114
4.4 ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL (DEXA)	115
4.5 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS	117
4.6 OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	117
4.7 ANÁLISIS DE GENES ASOCIADOS	118
4.7.1 Aislamiento de leucocitos	118
4.7.2 Extracción de ADN a partir de leucocitos	118
4.7.3 Secuenciación NGS en Plataforma Illumina	119
4.7.4 Amplificación mediante PCR y secuenciación SANGER	121
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	130

5 RESULTADOS	131
5.1 RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANTROPOMÉTRICOS GENERALES	131
5.2 RESULTADOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DEXA	133
5.3 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD Y EXPLORACIÓN FÍSICA	134
5.4 HISTORIA FAMILIAR	135
5.5 DATOS CLÍNICOS	138
5.6 DATOS BIOQUÍMICOS	140
5.7 SUBANÁLISIS SEGÚN IMC EN PRE Y POSTMENOPÁUSICAS	141
5.7.1 Antropometría y resultados DEXA: edad fértil	143
5.7.2 Antropometría y resultados DEXA: postmenopausia	145
5.7.3 Datos clínicos y bioquímicos: edad fértil	147
5.7.4 Datos clínicos y bioquímicos: postmenopausia	149
5.8 ESTRATIFICACIÓN DE LAS PACIENTES KÖBBERLING POR TERTILES DE GRASA EN EXTREMIDADES INFERIORES	151
5.8.1 Datos antropométricos y de composición corporal según tertiles	153
5.8.2 Datos clínicos y bioquímicos según tertiles	155
5.8.3 Comparación tertiles vs controles	156
5.8.4 Comparación tertiles vs Dunnigan	158
5.9 BÚSQUEDA DE UN CRITERIO DIAGNÓSTICO: EL KÖB INDEX	160
5.10 RESULTADOS GENÉTICOS	162
6 DISCUSIÓN	179
6.1 EL FENOTIPO KÖBBERLING, FUNDAMENTOS PARA LA SELECCIÓN DE CASOS	180
6.2 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, UNA ENTIDAD FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO	184
6.3 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, ENFERMEDAD DEL METABOLISMO	185
6.4 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, LAS INFLUENCIAS HORMONALES Y DE LA EDAD. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS: EDAD FÉRIL	186

6.5 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, LAS INFLUENCIAS HORMONALES Y DE LA EDAD. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS:POSTMENOPAUSIA.....	188
6.6 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, UNA ENTIDAD CON DIFERENTES GRADOS DE SEVERIDAD, CLASIFICACIÓN POR TERTILES DE GRASA EN EXTREMIDADES INFERIORES	190
6.7 ¿ES POSIBLE ESTABLECER UN PUNTO DE CORTE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE KÖBBERLING?	192
6.8 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS.....	193
7 CONCLUSIONES.....	201
8 APÉNDICES.....	203
8.1 APÉNDICE1	203
8.2 APÉNDICE2.....	221
9 BIBLIOGRAFÍA.....	247
10 GLOSARIO	273

El presente trabajo de tesis ha dado lugar a la publicación del artículo: Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Castro-Pais A, Rodríguez-Cañete L, Ordóñez-Mayán L, Pazos M, et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. Endocrine.2016

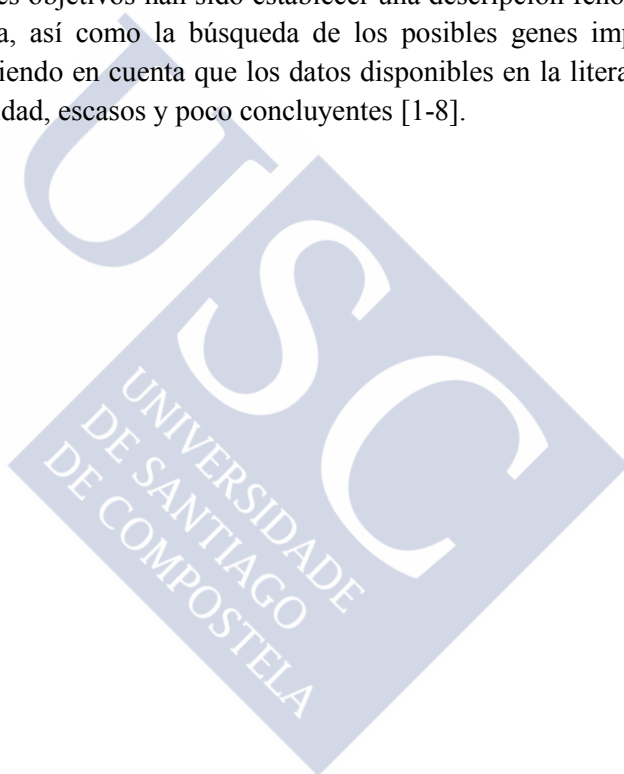


1. INTRODUCCIÓN

RESUMEN:

Las lipodistrofias constituyen un grupo heterogéneo de patologías, genéticas o adquiridas, caracterizadas por la incapacidad para acumular grasa corporal, sea de forma parcial o generalizada. En ocasiones se presentan además con depósitos adiposos excesivos y anómalos en determinadas zonas anatómicas. Habitualmente, aunque no de forma universal, cursan con resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas.

Las lipodistrofias familiares son enfermedades mendelianas producidas por mutaciones en genes que codifican, en su mayoría, para proteínas implicadas en la adipogénesis y el metabolismo lipídico. Entre ellas se encuadra el síndrome de Köbberling, tradicionalmente considerado como una lipodistrofia parcial de origen genético, y eje central del presente trabajo de tesis. Nuestros principales objetivos han sido establecer una descripción fenotípica y clínica minuciosa de esta patología, así como la búsqueda de los posibles genes implicados en su etiopatogenia. Todo ello teniendo en cuenta que los datos disponibles en la literatura médica al respecto son, hasta la actualidad, escasos y poco concluyentes [1-8].



1.1 EL TEJIDO ADIPOSO.

1.1.1 TEJIDO ADIPOSO: DEFINICIÓN, TIPOS Y ESTRUCTURAS CELULARES

Un **tejido** es un conjunto de células de morfología y función similares, regularmente distribuidas, coordinadas en su función, habitualmente con un mismo origen embrionario.

Un **órgano** es una agrupación anatómicamente separada de diversos tejidos que forman una unidad estructural, con funciones específicas, como el corazón.

Un **aparato** es un conjunto de órganos y estructuras similares que trabajan en relación para cumplir alguna función, como el circulatorio.

Un **sistema** es un conjunto de estructuras anatómicas que actúan regulando y/o modulando de forma integrada las funciones de aparatos y órganos (sistemas nervioso, inmune y endocrinológico) [9].

¿Y la grasa? ¿es tejido, órgano, sistema? Ya que en su seno se incluyen agrupaciones celulares claramente divergentes en cuanto a estructura y función (grasa parda y grasa blanca), quizás fuera más correcto hablar de los tejidos adiposos, en plural. Por otra parte diferentes depósitos de grasa en el organismo ejercen distintas funciones, forman estructuras anatómicas individualizadas, y pueden no tener el mismo origen embrionario, por lo que podrían denominarse órganos, y a la asociación de todos ellos, sistema. Lo que está claro es que si bien constituye un eficaz mecanismo de almacenamiento energético (*Tabla 1.1*), sus funciones son más amplias y complejas: entre otras, endocrinas, inmunitarias e incluso nerviosas, por ejemplo produciendo péptidos de señalización cerebral, dentro de un sistema neuro-endocrino.

DEPÓSITOS ENERGÉTICOS EN UN VARÓN DE 70 KG		
FUENTE DE ENERGÍA	MASA	
	GRAMOS	KCAL
TEJIDO ADIPOSO		
TRIGLICÉRIDOS	13.000	120.000
HÍGADO		
GLUCÓGENO	100	400
TRIGLICÉRIDOS	50	450
MÚSCULO		
GLUCÓGENO	500	2.000
TRIGLICÉRIDOS	300	2.700
SANGRE		
GLUCOSA	15	60
TRIGLICÉRIDOS	4	35
ÁCIDOS GRASOS LIBRES	0.5	5

TABLA 1.1: Fuentes corporales de energía. Tomado de *Williams Tratado de Endocrinología*, 11ª Ed. [10].

Aunque casi todas las células del organismo pueden acumular lípidos, los especialistas son los adipocitos blancos: estructuras de entre 20 y 200 μm (*Figura 1.1*), mayoritariamente ocupadas por una gran gota lipídica uniloculada que desplaza periféricamente al núcleo, y que constituyen la principal fracción celular del tejido adiposo blanco [9, 10]. Además de almacenar triglicéridos con alta eficiencia, segregan una serie de proteínas con funciones autocrinas,

paracrinas, endocrinológicas o nerviosas (hormonas, citoquinas, proteínas de matriz extracelular, factores del complemento, enzimas, proteínas de respuesta de fase aguda y otras).

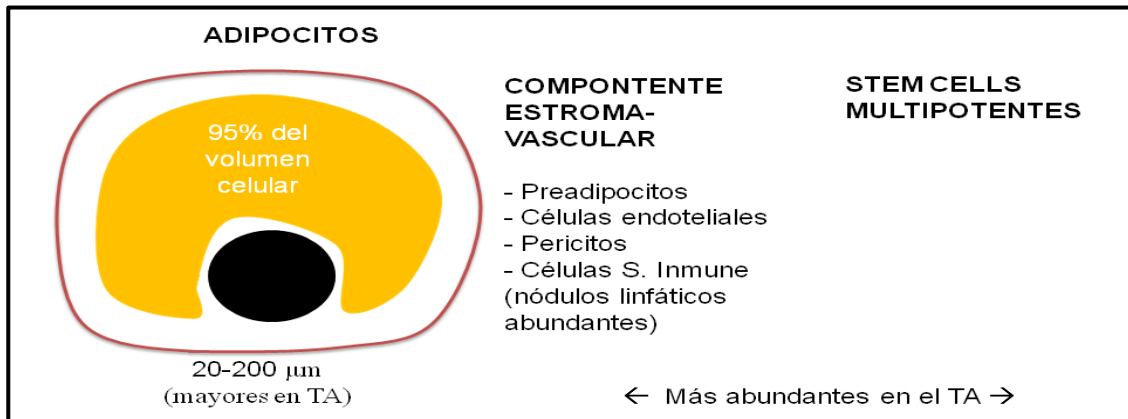


FIGURA 1.1: Esquema representativo del tejido adiposo blanco. Hasta el 95% del volumen del adipocito blanco está ocupado por la gota lipídica. TA: Tejido adiposo.

En el componente estroma-vascular del tejido adiposo coexisten preadipocitos, células endoteliales o células del sistema inmunitario, entre otras [11] (Figura 1.1).

Por su parte, los adipocitos marrones tienen una forma más poligonal, y los lípidos se distribuyen de forma dispersa en su citoplasma, en pequeñas vacuolas, sin desplazar al núcleo (Figura 1.2). Poseen una gran cantidad de mitocondrias, lo que, junto a la vascularización, les confiere su tono pardo, y constituyen la principal fracción celular del tejido adiposo pardo o marrón [9].

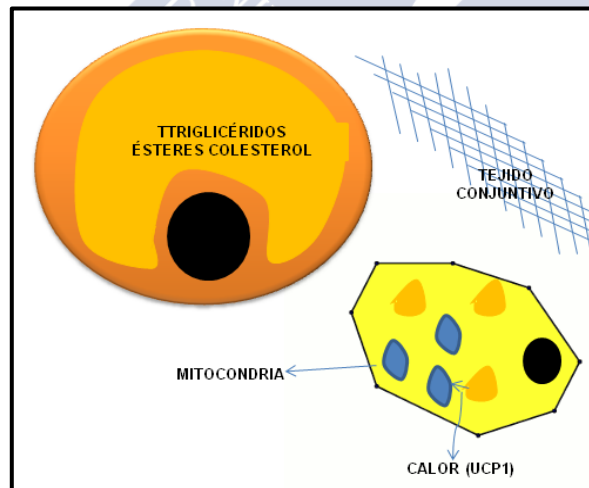


FIGURA 1.2: Los adipocitos marrones contienen gotas lipídicas pequeñas dispersas por el citoplasma y una gran cantidad de mitocondrias. El núcleo no tiene que estar necesariamente desplazado. UCP1: Uncoupling protein 1.

El tejido adiposo pardo es especialmente abundante en fetos y recién nacidos, y está ricamente vascularizado e innervado por fibras nerviosas simpáticas. Tradicionalmente se ha dicho que desaparece en el adulto. Sin embargo, aunque su cantidad se va reduciendo (Figura 1.3), permanecen depósitos del mismo a nivel cervical, supraclavicular, mediastínico, paraespinal, interescapular y perirrenal a lo largo de toda la vida del individuo. Su principal

función conocida es la termogénica, realizada, fundamentalmente, por la proteína desacopladora UCP1 (Uncoupling protein 1). UCP1 se sitúa en la membrana interna de la mitocondria, donde desacopla la oxidación de los ácidos grasos de la producción de ATP, disipando la energía en forma de calor [12].

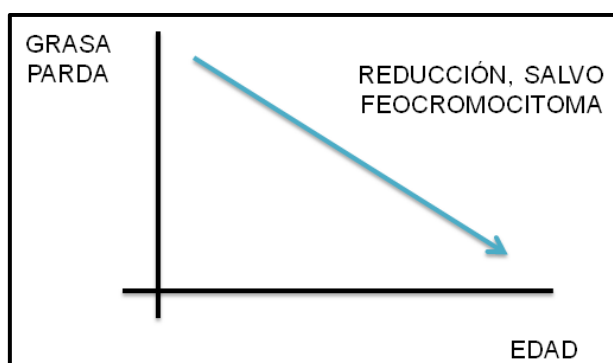


FIGURA 1.3: Con la edad el tejido adiposo pardo va siendo sustituido por tejido adiposo blanco. La termogénesis es estimulada por la noradrenalina en el tejido adiposo marrón, cuya respuesta depende de la hormona tiroidea (UCP1 es dependiente de triyodotironina). Se ha visto que en los feocromocitomas productores de adrenalina, la grasa parda puede incrementarse en el adulto [13].

Embriológicamente el tejido adiposo pardo empieza a formarse antes que el blanco, y presenta su máxima proporción en relación con el peso corporal al nacimiento (hasta un 5% de la grasa del feto humano). Los adipocitos pardos se originan a partir de células precursoras mesodérmicas, que dan lugar también al músculo esquelético (y a una subpoblación de adipocitos blancos). Por ello se dice habitualmente que la grasa parda posee firma “miogénica”. En su proceso de diferenciación, al igual que veremos para la blanca, juega un papel clave el factor PPARG (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma). La separación grasa parda/grasa blanca está determinada muy tempranamente en el desarrollo, y aunque el resto de marcadores se expresan más o menos en los dos tipos celulares, UCP1 es exclusivo de los adipocitos marrones [12, 14].

Recientemente se ha empezado a hablar de los adipocitos inducibles *brown-like* o beige, que se desarrollan en el seno del tejido adiposo blanco en respuesta a varios activadores, como la exposición mantenida al frío, la estimulación beta adrenérgica, el tratamiento crónico con agonistas PPARG, algunas prostaglandinas o las hormonas tiroideas. Aunque se ha dicho que los adipocitos beige podrían resultar de la transdiferenciación de los blancos, estudios experimentales orientan más bien hacia su formación de novo a partir de precursores en el seno del tejido adiposo blanco. Cuestión de especial interés sería identificar a las células precursoras, que en cualquier caso no parecen ser las mismas que para tejido adiposo pardo, ya que carecen del marcador específico Myf5 (Myogenic regulator factor 5). Al igual que el tejido adiposo marrón, se ha demostrado que el beige atenúa la enfermedad metabólica en ratones, incluyendo la obesidad, y se correlaciona inversamente con el índice de masa corporal en seres humanos [15].

1.1.2 ESTRUCTURAS SUBCELULARES: LA GOTA LIPÍDICA

Las gotas lipídicas son organelas intracelulares, como las mitocondrias o los ribosomas, con múltiples y variadas funciones, no solamente la reserva energética. Constan de un centro hidrofóbico donde se acumulan triglicéridos o ésteres de colesterol, y una envoltura compuesta por fosfolípidos monocapa asociados a una amplia gamma de proteínas (*Figura 1.4*). La mayoría de estas proteínas pertenecen a la Familia PAT (como perilipina) [3,16].

Están presentes no sólo en el tejido adiposo (tanto blanco como marrón), sino en otras células como las esteroideogénicas adrenales/reproductoras, las mamarias (papel en la lactación), los hepatocitos y los enterocitos (lipoproteínas), los leucocitos (eicosanoides), el epitelio pigmentado de la retina (ésteres de retinol) o las células hepáticas estrelladas (ésteres de retinol) [10]. Existen diversas teorías en cuanto a la formación de la gota lipídica, aunque a día de hoy el mecanismo exacto sigue siendo un enigma. La teoría de *BUDDING* postula que se produce una evaginación de un dominio del retículo endoplásmico conteniendo una gran cantidad de enzimas del metabolismo, que progresaría hasta un tamaño crítico, y posterior fusión en el citoplasma [17].

Las gotas lipídicas son orgánulos muy dinámicos que sufren constantes y profundos cambios dependiendo de la oferta y la demanda energética. En este sentido tiene importantes implicaciones el aumento en la ratio superficie de la envoltura monocapa/volumen del core hidrofóbico, como por ejemplo en la sobreingesta. Presentan una gran variedad de funciones:

- Almacén de lípidos (y por tanto protección contra la lipotoxicidad de los ácidos grasos, al almacenarlos en forma de moléculas inertes como los triglicéridos).
- Cesión de ácidos grasos a las mitocondrias en caso de escasez de nutrientes.
- Función inmunitaria: almacén del ácido araquidónico para la formación de eicosanoides.
- Secuestro de proteínas, enzimas, factores de transcripción e incluso histonas.

Es importante remarcar que la composición de las gotas lipídicas varía en función del tipo celular, pero en los adipocitos blancos, también en función de su ubicación anatómica [18].

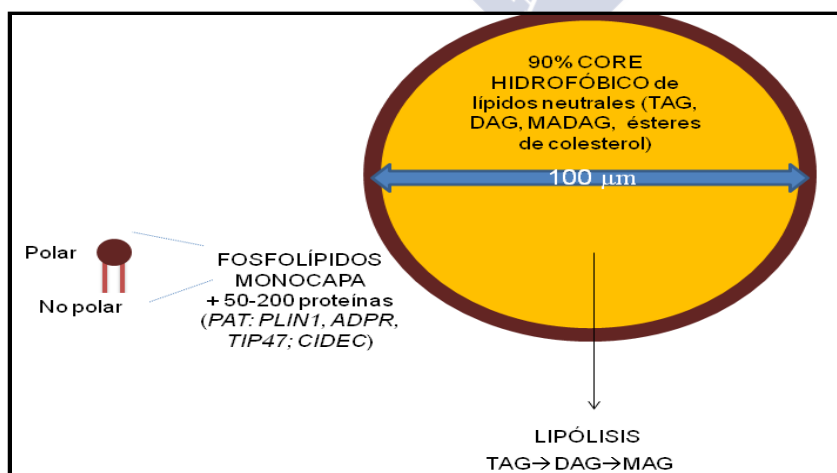


FIGURA 1.4: Estructura de la gota lipídica. TAG: triacilglicéridos. DAG: diacilglicéridos. MAG: monoacilglicéridos.

PRINCIPALES PROTEÍNAS DE LA GOTA LIPÍDICA

CIDEC, Cell death-inducing DFFA-like effector C [19, 20]. Sus niveles aumentan de forma marcada durante la adipogénesis, y es altamente expresada en el tejido adiposo tanto blanco como marrón, sobre todo en respuesta a la insulina. Mantiene el carácter unilocular de la gota lipídica, media su fusión (su región C-terminal forma zonas de contacto entre las gotas), y limita la lipólisis en los adipocitos maduros. Mutaciones en homocigosis en *CIDEC* (Cromosoma 3, NC_000003.12) se han identificado como causantes de la lipodistrofia parcial familiar tipo 5 (MIM #615238).

PLIN, familia Perilipin [16, 21]. Forman parte de la Familia PAT, proteínas que comparten una secuencia similar y la capacidad de unirse a las gotas lipídicas (adipose differentiation-related protein o ADRP, tail-interacting protein of 47 kDal o TIP47, S3-12, OXPAT). Son las proteínas integrales de membrana más abundantes en la envuelta de la gota lipídica. En su estado no fosforilado (pKA) actúan como una barrera contra la acción de las lipasas, mientras que en el fosforilado facilitan su acción (interacción con LIPE). Las isoformas 1 y 2 están presentes en los adipocitos de gran tamaño, y las 3 y 4 en los más pequeños. Mientras que la isoforma 1 es exclusiva del tejido adiposo blanco/marrón y células esteroideas y la 4 está presente sobre todo en tejido adiposo blanco, las isoformas 2 y 3 son ubicuas. La isoforma 5 existe en los tejidos oxidativos (músculo esquelético, corazón, hígado, tejido adiposo blanco/marrón), y podría “compartimentalizar” a las gotas lipídicas cerca de las mitocondrias en momentos de elevada demanda energética. Mutaciones heterocigotas en *PLINI* (Cromosoma 15, NC_000015.10) se han asociado a lipodistrofia parcial familiar tipo 4 (MIM #613877).

CAV1, Caveolin 1. Las caveolinas son proteínas integrales de la membrana plasmática. Entre sus funciones están la endocitosis, la señalización y muerte celular, la angiogénesis o la formación de caveolas. Éstas últimas son pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática, presentes en la mayoría de las células, y en mayor medida en los adipocitos (donde representan el 20-30% de la superficie de la membrana plasmática) así como en células endoteliales y miocitos. Caveolin 1 da lugar a la formación de las caveolas al oligomerizarse. Ratones deficientes en *CAV1* presentan una dramática reducción en la formación de las gotas lipídicas, lo que pone de manifiesto la estrecha relación entre ambas. Se cree que actúa como una proteína “ligadora” de ácidos grasos. Además, está relacionada con la señalización de la insulina, interacciona con el colesterol libre y está involucrada en su tráfico intracelular [22, 23]. Mutaciones en *CAV1* (Cromosoma 7, NC_000007.14) han sido asociadas a la génesis de lipodistrofia congénita generalizada (CGL3) en un único caso en Brasil (MIM #612526) [24], a otra forma de lipodistrofia parcial familiar caracterizada por la presencia de cataratas, neurodegeneración (MIM #606721) [25] e hipertensión pulmonar primaria (MIM #615343) [26].

1.1.3 LÍPIDOS Y PROCESOS INVOLUCRADOS EN SU METABOLISMO

Los lípidos son moléculas orgánicas hidrófobas, fundamentalmente compuestas por átomos de carbono e hidrógeno. Sus funciones en los seres vivos son diversas, y casi siempre trascendentales: almacén de energía, termogénesis, función estructural (desde el nivel celular al sistémico), función reguladora (actividad paracrina y endocrina), biocatalizadora o inmunitaria, entre otras [27]. Se clasifican fundamentalmente en:

- Ácidos grasos: cadena hidrocarbonada con un número par de átomos de carbono y un grupo carboxilo terminal.
 - o Saturados: sin dobles enlaces entre los carbonos.
 - o Insaturados: con dobles enlaces entre los carbonos, importantes en la formación de la gota lipídica. En este grupo se incluyen los ácidos grasos esenciales, es decir, aquellos que el organismo no puede producir y deben ser ingeridos (alfa-linolénico u $\omega 3$ y linoleico u $\omega 6$ en el ser humano).
- Acilglicéridos: por esterificación de ácidos grasos con glicerol, dando lugar a monoglicéridos, diacilglicéridos o triacilglicéridos (*Figura 1.5*). Los triacilglicéridos o triglicéridos constituyen la principal reserva energética para algunos seres vivos, desde los eucariotas más primitivos (ej *Saccharomyces Cerevisiae*) a los mamíferos, e incluso algún procarionta.

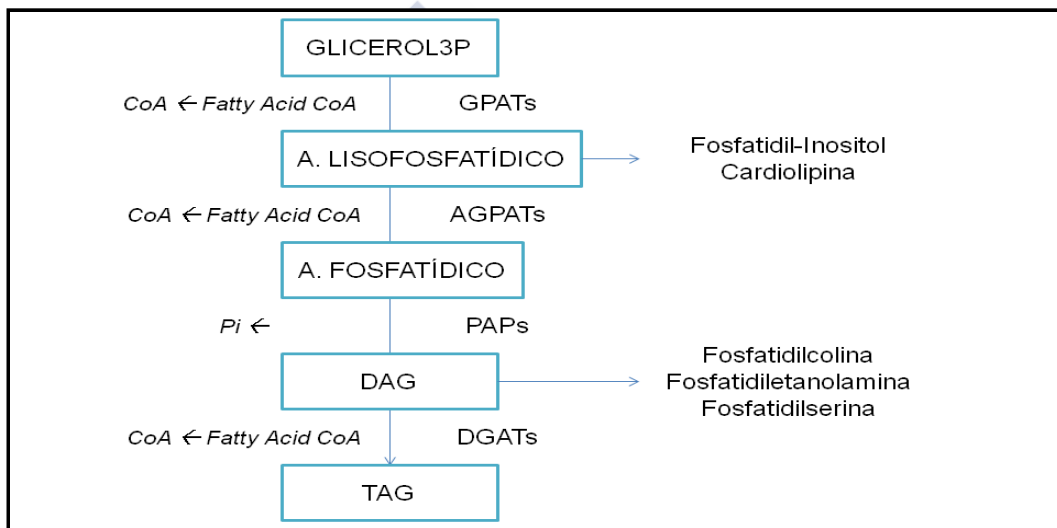


FIGURA 1.5: La síntesis de triglicéridos se produce en el retículo endoplásmico de casi todas las células, especialmente adipocitos y hepatocitos. Como intermediario de la glucólisis en el adipocito y a través de la glicerol quinasa en el hígado, se forma glicerol-3-p. El glicerol-3-p es acilado por la glicerol-fosfato-acil-transferasa (GPAT) dando lugar al ácido lisofosfatídico, que a su vez es acilado por la acil-glicerol-fosfato-acil transferasa (AGPAT) para formar el ácido fosfatídico. Con la defosforilación de éste último (fosfatasas del ácido fosfatídico, PAPs o lipinas) se produce diacilglicerol, el cual sometido a una nueva acilación por la diacilglicerol-acil-transferasa (DGAT) da lugar a los triglicéridos. Los pasos previos a la formación de los triglicéridos son relevantes, ya que el ácido fosfatídico o los diacilglicéridos son precursores para la formación de otras moléculas de importancia biológica (como los fosfoglicéridos o glicerolípidos). Mientras los adipocitos almacenan la mayoría de los triglicéridos que producen, los procedentes del hígado son secretados a la circulación a través de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las células intestinales utilizan una vía diferente en la síntesis de triglicéridos, ya que el MAG absorbido debe ser procesado por la *MGAT* hasta formar los TAG que serán después transportados a través del sistema linfático y la sangre por los quilomicrones [28].

- Fosfolípidos: Molécula de un alcohol (glicerol, esfingosina) a la que se le unen dos ácidos grasos y un grupo fosfato que confiere polaridad.

de triglicéridos de las gotas lipídicas. Tal como indica su nombre, está regulada por la acción de varias hormonas (Figura 1.7). Por ejemplo, es inhibida por la insulina o activada por la unión de catecolaminas a su receptor β . Recientemente una mutación en el gen *LIPE* se ha involucrado en la génesis de una forma familiar de lipodistrofia parcial (MIM #615980), y algunos estudios han sugerido que un polimorfismo común en su promotor (rs34845087, C60G, *LIPE* 14672 C > G) se asocia a obesidad, resistencia a la insulina, y es un factor de riesgo para la esteatosis hepática. Además de su papel en la gestión de los lípidos, la lipasa hormono-sensible ejerce un rol determinante en la reproducción, de tal forma que ratones Knock-out [KO] para *LIPE* exhiben azoospermia [30-33].

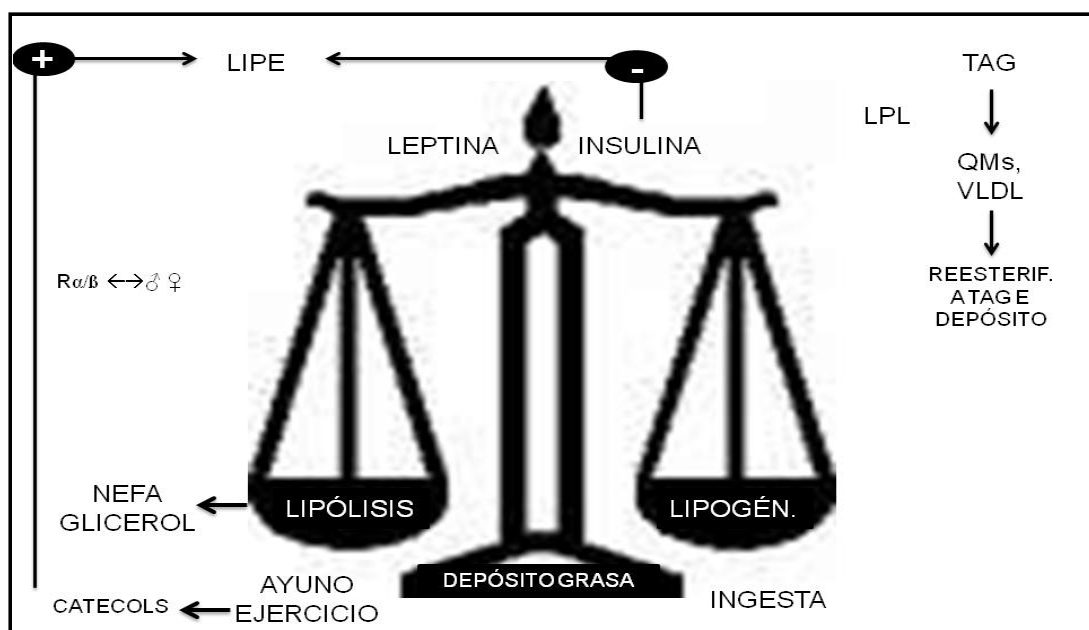


FIGURA 1.7: Los depósitos de grasa son compartimentos dinámicos, en los que los procesos de lipólisis y lipogénesis se suceden de forma continuada, bajo la regulación de una serie de factores. Por ejemplo, la leptina y la liberación de catecolaminas en respuesta al ejercicio o al ayuno activan la lipasa hormono-sensible para redistribuir los depósitos adiposos y obtener energía. Por el contrario, el pico postprandial de insulina inhibe la acción de dicha hormona y promueve la lipogénesis. LIPOGÉN.: Lipogénesis.

La lipoproteína lipasa tiene también un nombre muy orientativo hacia su función, ya que es una enzima fundamental en la hidrólisis de los triglicéridos transportados en las lipoproteínas (quilomicrones y VLDL, fundamentalmente), actuando como paso limitante. Se dispone en la cara luminal de las células endoteliales, donde “da caza” a estas lipoproteínas, y es más abundante en el tejido adiposo, el corazón y el músculo esquelético [34].

1.1.4 ADIPOGÉNESIS

Se conoce como adipogénesis al proceso de diferenciación celular que da lugar a la formación de adipocitos maduros. A diferencia de los ratones, en los que ésta es postnatal, en seres humanos el proceso se inicia ya durante el embarazo. De hecho, se detecta tejido adiposo pardo en el período embrionario. Por su parte, los primeros lóbulos de grasa blanca aparecen a nivel craneal alrededor de las semanas 14 y 16 de gestación, formándose de modo muy activo

hasta la semana 27, para mantenerse luego a un nivel mucho más bajo a lo largo de toda la vida del individuo. La ratio exacta para el *turnover* adipocitario en el ser humano adulto no se conoce exactamente. Aunque se ha estimado en un 10% anual, presenta una enorme variabilidad interindividual: estudios con carbono 14 han demostrado que sujetos con tendencia a la hipertrofia celular en respuesta a la sobreingesta generan hasta un 70% menos de adipocitos por año [2, 12, 14, 16, 18].

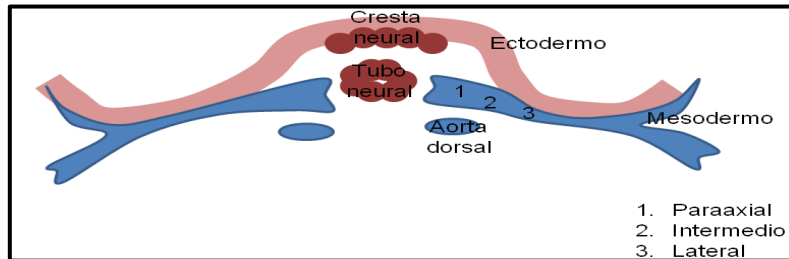


FIGURA 1.8: Capas celulares que conforman el embrión.

De las tres capas celulares que constituyen al embrión (*Figura 1.8*), en la tercera semana de gestación el mesodermo se diferencia, a cada lado de la línea media, en una porción paraaxial, otra intermedia y otra lateral. Del mesodermo paraaxial o dermomiótomo, con positividad para Myf5 y PAX7, proceden las células del músculo esquelético y del tejido adiposo marrón. En el mesodermo lateral se disponen las células madre mesenquimales (MSC) con capacidad precursora para el tejido adiposo blanco y muy probablemente para las células beige, positivas para PPAR γ , C/EBPs y FABP4. Además del tejido adiposo, las MSC originan osteoblastos, condrocitos y miocitos, y pueden aislarse en una amplia variedad de tejidos [14, 35, 36].

Uno de los hallazgos más sorprendentes en los últimos tiempos ha sido la demostración de que el mesodermo no es la única fuente de células mesenquimales. Se ha visto que precursores ectodérmicos pueden conducir a adipocitos maduros tras la expresión de señales adipogénicas, y que adipocitos cefálicos (no en tronco) son positivos para SOX10, un marcador de la cresta neural [37]. Este hecho es revolucionario desde el momento en el que se sugieren diferentes orígenes embrionarios para los distintos depósitos de grasa del organismo (*Figura 1.9*).

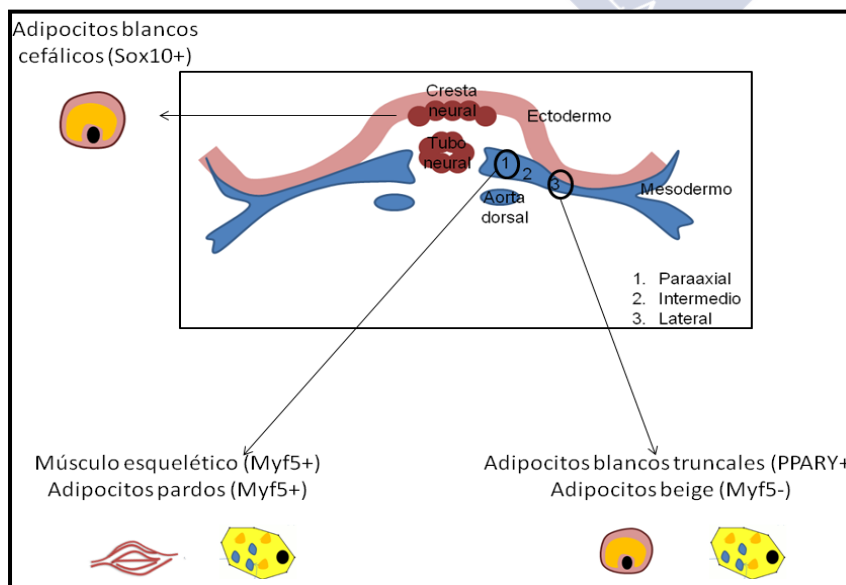


FIGURA 1.9: De la cresta neural pueden originarse adipocitos blancos, positivos para Sox10. Versionada de *Developmental Origins of the Adipocyte Lineage: New Insights from Genetics and Genomics Studies Stem Cell Rev and Rep* (2012) 8:55 – 66 DOI 10.1007/s12015-011-9242-x [14].

Los análisis de expresión génica a gran escala en tejido adiposo blanco revelan además patrones de expresión que son “específicos de depósito” e independientes del microambiente tisular, ya que persisten a lo largo de líneas en cultivo. Más aún, dentro de un depósito que ha sido considerado único, como el visceral, los adipocitos mesentéricos presentan patrones de expresión que difieren de los omentales. La magnitud de estas diferencias (por ejemplo en genes de desarrollo con homeodominio: homeobox) es hasta de 1000 veces. De este modo, factores como TBX15, HOXA5 o GPC4 se han correlacionado con la obesidad y la distribución corporal de la grasa: no sólo existen importantes diferencias entre depósitos adiposos en cuanto a su expresión, sino que dicha expresión se correlaciona estrechamente con el IMC o el índice cintura/cadera, e independientemente del microambiente tisular. Más concretamente, la expresión diferencial de *TBX15* condiciona la diferenciación adipocitaria, la acumulación de triglicéridos y la función mitocondrial [38-41]. En este sentido, el hecho de que pacientes con lipodistrofia parcial preserven grasa en unas zonas y la pierdan en otras podría justificarse por un origen diferente de la misma según su localización. Es decir, estarían “enfermos” los adipocitos de unas regiones anatómicas, que presentarían características distintivas y un marcaje embrionario diferente a los de las regiones preservadas.

El desarrollo adipocitario se acopla al de vasos sanguíneos, por lo que se ha sugerido un precursor común para adipocitos y células endoteliales, bautizado como mesangio-angioblasto. La formación del vaso podría promover el reclutamiento de células madre adipocitarias que residen en su compartimento mural y en la fracción estroma-vascular del tejido adiposo. Poco se conoce de los procesos que durante el periodo embrionario dirigen a las diferentes capas (endo, meso y ectodermo) hacia una u otra estirpe celular. En cuanto al control en la diferenciación del mesodermo, participan factores como WNT, BMP y FGF [14].

La adipogénesis transcurre en varios pasos [42] que probablemente se solapan entre sí. Con fines académicos, podemos “estructurarla” secuencialmente en:

1. COMPROMISO: de la célula madre multipotente hacia la línea adipocitaria, dando lugar a la aparición del preadipocito.
2. RECLUTAMIENTO: y expansión clonal de los preadipocitos.
3. DIFERENCIACIÓN: de preadipocitos a adipocitos maduros, con capacidad para acumular lípidos.

En los apartados siguientes se explican más detalladamente estos pasos, así como los factores implicados en cada uno de ellos.

ADIPOGÉNESIS: PASOS INICIALES, COMPROMISO

Una serie de factores, no totalmente caracterizados, participan en el compromiso de la célula multipotente hacia la línea adipocitaria

PREF1. La expresión constitutiva de PREF1 (proteína transmembrana EGF like; Preadipocite factor 1) activa a SOX9, que a su vez bloquea la progresión de MSC hacia adipocitos y la dirige hacia la producción de condrocitos. Esto permite que PREF1 se utilice en los estudios experimentales como marcador mayoritariamente aceptado para preadipocitos. Se ha demostrado positividad para PREF1 en tejidos y órganos como la placenta, la hipófisis, el córtex

adrenal, las células de los islotes pancreáticos o el hígado fetal. Su expresión se reduce de forma marcada en el adipocito maduro [43].

NOTCH es una proteína transmembrana que recibe señales extracelulares y las emite a la célula, controlando su diferenciación. Factores de transcripción involucrados en sus rutas de señalización son retenidos por la lamina nuclear para regular su actividad. Las alteraciones en la vía NOTCH se han asociado a una reducción en el potencial adipogénico de las células mesenquimales humanas (por ejemplo, PPARG disfuncional) [44].

BMP, proteínas morfogénicas del hueso. Factores de crecimiento tipo TGF β . Son también críticas en el compromiso de la línea adipocitaria. Esta familia consta de hasta 14 miembros. Por ejemplo, BMP4 está involucrada en la formación del tejido adiposo blanco y BMP7 en la formación del tejido adiposo pardo [45].

FGF, Fibroblast growth factors. Relacionados con la formación tanto del tejido adiposo blanco como del marrón [46].

Factores de transcripción Hedgehog: inhibición constitutiva de la adipogénesis al bloquear C/EBP [47].

Vías WNT (Figuras 1.10 y 1.11): La unión de emerina a WNT/B-Catenina actúa como un “sensor” molecular del incremento de lamina A/C (proteína de la envoltura nuclear) al inicio de la adipogénesis, inhibiendo la acción de PPARG y promoviendo la miogénesis y la osteogénesis [48]. Por otro lado, la unión de WNT con el co-receptor LRP5 regula la biología de la adipogénesis y la adiposidad regional. SNPs (Single nucleotide polymorphism) con pérdida de función en LRP5 se han asociado a obesidad abdominal, mientras que otros con ganancia de función lo han hecho con un fenotipo más ganoideo, de distribución de la grasa corporal [49].

Otros: Proteínas de la envoltura nuclear (ver *Apartado 1.5*), proto-oncogenes como C-FOS y C-JUN, proteínas supresoras de tumores (como pRB, p107 o p130) o ciclinas (CD3, que activa PPARG o CD1, que lo inhibe) son también factores esenciales en estos primeros pasos de la adipogénesis.

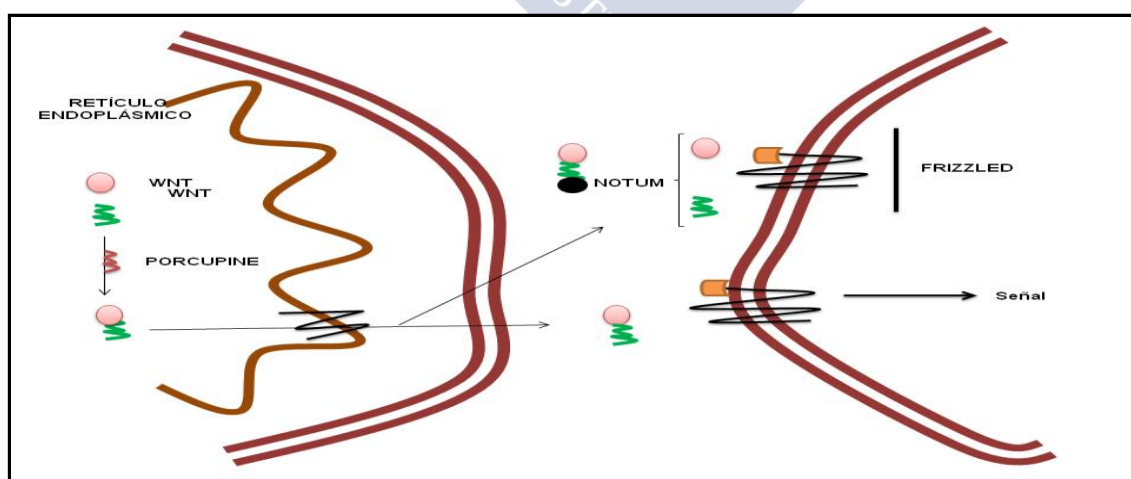


FIGURA 1.10: Esquematación del complejo de señalización WNT/B-Catenina/Emerina.

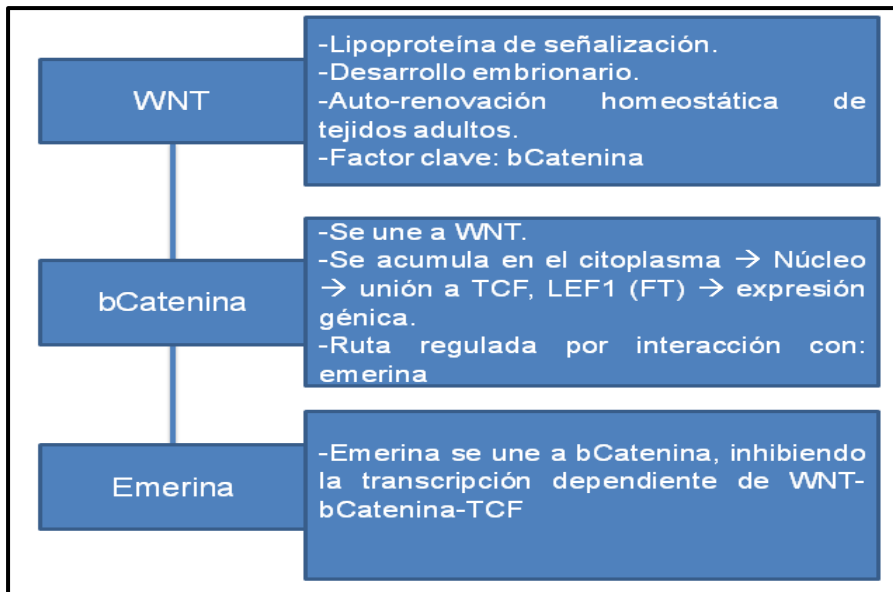


FIGURA 1.11: Varias moléculas extracelulares controlan WNT: ej NOTUM, que lo inactiva.

ADIPOGÉNESIS: RECLUTAMIENTO Y DIFERENCIACIÓN TERMINAL

En la diferenciación terminal los preadipocitos, ya sin capacidad para evolucionar hacia otra estirpe celular, son reclutados y se dividen, para a continuación sufrir una serie de procesos que los convertirán en adipocitos maduros [50-52]. Es decir, pierden su forma estrellada “fibroblástica” para redondearse y transformarse en células con capacidad para el almacenamiento de lípidos y para ejecutar todas las funciones que les son características. Todo este proceso está controlado por una serie de factores de transcripción que actúan de forma secuencial y coordinada (*Figuras 1.12, 1.13*), y que son descritos a continuación [12].

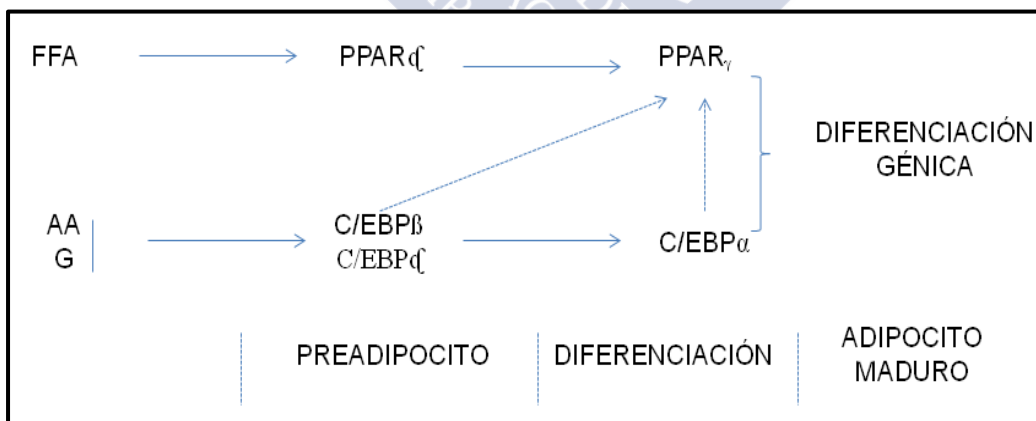


FIGURA 1.12: proceso de diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros y factores implicados. FFA: *Free fatty acids*, ácidos grasos libres; AA: Aminoácidos; G: Glucosa.

PPARG, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma: PPAR son un grupo de receptores nucleares que actúan como factores de transcripción y por tanto regulan la expresión génica. PPARG, que se activa tras unión al ligando y dimerización con RXR (Retinoid X receptor), es necesario y suficiente para la diferenciación adipogénica: da lugar a la formación de adipocitos de pequeño tamaño y controla la expresión de genes cruciales para la capacidad de almacenamiento de lípidos, como LPL. La isoforma PPARG1 es ubicua, mientras PPARG2 se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo (su pérdida de función podría ser compensada en parte por PPARG1). En cuanto a los ligandos de PPARG, han sido identificados algunos. Como agonistas encontramos factores endógenos: algunos ácidos grasos, THARP3 (Thyroid hormone receptor associated protein 3) o prostaglandinas; y exógenos: como las tiazolidindionas. Como antagonistas el ácido retinoico (que compite con PPARG por su unión a RXR), diversos factores de crecimiento y citoquinas antiadipogénicas, entre otros [12].

C/EBP, CCAAT/Enhancer binding proteins. Familia constituida por seis factores de transcripción que reconocen el dominio CCAAT en los promotores de los genes a los que regulan. Actúan tras formar homo o heterodímeros con miembros de su familia o con otros factores de transcripción, a través de un dominio de cremallera de leucina. Globalmente están implicados en la diferenciación de adipocitos, hepatocitos y células hematopoyéticas. Además, se expresan en células renales, cerebrales o esplénicas. C/EBP beta y delta son transitoriamente inducidos en estadios tempranos de la adipogénesis, estimulando a PPARG, que a su vez también los activa en un sistema de retroalimentación positiva. C/EBP alfa se expresa en estadios posteriores, manteniendo elevada la concentración de PPARG y el fenotipo adipocitario. Mediante técnicas de interferencia con miRNA se ha demostrado que, tras anular el efecto de C/EBPA, el adipocito no puede completar su diferenciación. C/EBPB se expresa, por splicing alternativo, en dos variantes: una completa o LAP (Polipéptido activador hepático), y otra que carece del dominio de transactivación y actúa como un factor negativo dominante (LIP, Polipéptido inhibidor hepático). La isoforma completa actuaría promoviendo la adipogénesis e inhibiendo la formación de osteoblastos, mientras que la corta tendría efectos opuestos. [12].

CUGBP1, CUG triplet repeat-binding protein 1: CUGBP1 controla la traducción alternativa de las isoformas adipogénica (LAP) y anti-adipogénica (LIP) de C/EBPB, llevando a un incremento en la producción de LIP. CUGBP1 forma parte de la familia de proteínas de unión al ARNm, CELF/BRUNO-like. CUGBP1 participa en el control de la traducción y de la estabilidad del ARN. Esta función puede realizarla en la región UTR 5', como es el caso de C/EBPB, o en la región UTR 3'. En la región UTR 3', CUGBP1 regularía la desaparición del mRNA mediante su unión específica al denominado elemento rico en GU (GRE), cuya secuencia es UGUUUGUUUGU [53, 54].

SREBP1c, Sterol response element-binding protein 1c: Factor de transcripción proadipogénico localizado en la membrana nuclear y en el retículo endoplásmico. Juega un papel relevante en la inducción de PPARG, y activa genes relacionados con el metabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos grasos (control de las actividades de LPL o FAS, entre otros). La sobreexpresión de SREBP1c en fibroblastos induce la diferenciación adipocitaria y el acúmulo de lípidos [55].

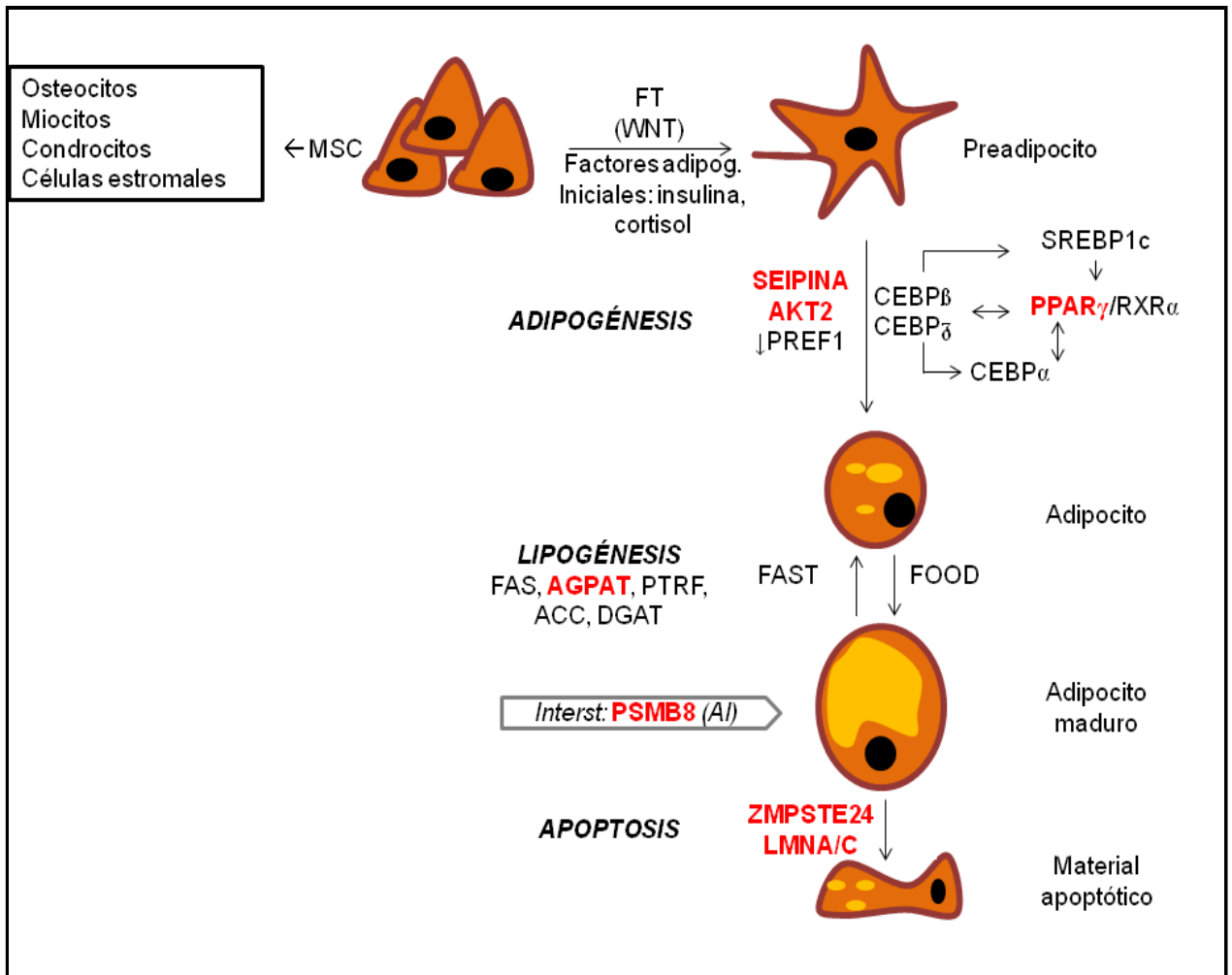


FIGURA 1.13: Procesos de adipogénesis, lipogénesis y apoptosis adipocitaria. Versionado de Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:175-99 [56].

1.1.5 DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO. COMPOSICIÓN CORPORAL

1.1.5.1 DISTRIBUCIÓN Y ESTIMACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

El porcentaje corporal de grasa es un valor tremendamente variable, que puede suponer desde tan solo un 5% hasta un 60% del peso. Dicha variabilidad, además, no es solo interindividual. En una misma persona los depósitos de tejido adiposo se modifican en respuesta a factores como la ingesta, la edad o el estado de salud y enfermedad. Por otra parte, no solo la cantidad absoluta de grasa, sino también su manera de “distribuirse” en el organismo, han sido consistentemente relacionados con el riesgo cardiovascular, tal y como describía Vague ya desde el año 1947 [57].

DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE LA GRASA		
GRASA		
INTRAABDOMINAL O VISCERAL	INTRAPERITONEAL	Drenaje venoso único a vena porta. Gran actividad lipolítica.
- Mujeres: 7-8% - Varones: 15-18%	RETROPERITONEAL	Drenaje circulación sistémica.
GRASA SUBCUTÁNEA	TRONCO PERIFÉRICA	Circulación sistémica.
OTRAS	INTRATORÁCICA, MECÁNICA, ECTÓPICA	

TABLA 1.2: Depósitos de grasa en el organismo humano. [58, 59].

Los depósitos corporales de grasa se distribuyen fundamentalmente en dos compartimentos [59] (Tabla 1.2):

- **Tejido adiposo visceral (VAT):** constituye del 10 al 20% de la grasa corporal total en varones, y del 5 al 10% en mujeres. Se subdivide en retroperitoneal, intraperitoneal y un pequeño porcentaje intratorácico. A su vez, el intraperitoneal consta de varias “parcelas”: omental (rodeando al estómago), mesentérico (rodeando al intestino delgado) y epiploico (rodeando al intestino grueso). El equivalente murino del tejido adiposo visceral es el perigonadal.
- **Tejido adiposo subcutáneo (SAT):** en condiciones normales constituye más del 80% de la grasa corporal total. Tienen especial relevancia metabólica los depósitos subcutáneos en las regiones glúteo-femoral (inguinal en ratones) y abdominal. Se ha sugerido la existencia de dos tipos diferentes de tejido adiposo subcutáneo abdominal, siendo la capa más profunda más nociva a nivel metabólico (semejante a VAT). Entre otros datos, estudios previos han demostrado que la liberación arteriovenosa de Il-6 es sustancialmente superior en el tejido adiposo subcutáneo abdominal que en el glúteo femoral en pacientes obesos (tanto varones como mujeres) [59-61]. Por tanto, las características peculiares del SAT según su localización (abdominal superficial, abdominal más profundo, glúteo-femoral etc.) ponen de manifiesto diferencias funcionales importantes según dónde esté ubicado, rechazando la idea de un tejido “uniforme” o “único” a nivel corporal.

Los adipocitos son células altamente especializadas con diferencias estructurales y funcionales intrínsecas dependiendo de su localización. Por ejemplo, la actividad lipolítica es superior en el tejido adiposo visceral que en el subcutáneo, y la sensibilidad hormonal es elevada para esteroides sexuales en mamas y zona glúteo-femoral, y para glucocorticoides en la región cervical [62]. Muchas de estas diferencias vienen marcadas por el tipo de inervación nerviosa, la microvascularización o la comunicación paracrina intercelular.

Múltiples estudios ponen de manifiesto las divergentes atribuciones de los adipocitos según el depósito en que se hallen. En ratones, la transferencia de tejido adiposo subcutáneo a la región visceral, donde hay menos preadipocitos y más factores antiadipogénicos, lleva pareja una reducción en la resistencia a la insulina. Tal resultado ventajoso se relacionaría con una mayor capacidad de los adipocitos subcutáneos para la proliferación y la diferenciación, además de con una menor tendencia a la apoptosis [63].

Existen una serie de métodos sencillos para la cuantificación o estimación de la grasa corporal y su distribución, a los que de forma general vamos a denominar “estudios antropométricos”. La elección de uno u otro representa aún hoy en día un reto, ya que nos interesa utilizar aquellos que más información aporten, sobre todo en cuanto a su asociación con riesgo metabólico y cardiovascular. En la evaluación del riesgo cardio-metabólico parecen ser superiores las medidas de obesidad central sobre el IMC en ambos sexos. Se considera a la circunferencia de la cintura como el mejor predictor *per se* de adiposidad visceral [64-66]. De hecho, llama la atención que continuemos definiendo la obesidad por el mismo valor de IMC para hombres y mujeres, teniendo en cuenta las nada despreciables diferencias entre ellos en cuanto a composición corporal (Tabla 1.3). Un metaanálisis de 27 estudios llevados a cabo entre 1950 y 2008 estableció que la circunferencia de la cintura (WC) y la ratio cintura/talla (WHtR) predecían de forma similar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, independientemente del IMC y con más fuerza que éste [67]. Los resultados además fueron consistentes tanto en adultos como en niños. Entre otros, un estudio posterior donde se cuantificaron los depósitos adiposos en casi 3500 individuos mediante absorciometría DEXA, confirmó los resultados [38].

El riesgo de enfermedad metabólica es similar entre individuos considerados obesos según IMC y aquellos no obesos pero con la misma circunferencia de cintura. Esto es así porque el fenotipo androide o “manzana” se correlaciona más con la cantidad de grasa visceral, metabólicamente más nociva, que con la de grasa subcutánea.

PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS PARA ENFERMEDAD METABÓLICA			
	HOMBRES	MUJERES	COMENTARIOS
WHtR	0.5	0.5	Igual entre diferentes etnias Igual para niños y adultos
WC	102	88	Variables según etnias. Datos obtenidos para población española en estudio ENPE
WHR	0.90	0.85	

TABLA 1.3 : WHtR: Waist to height ratio (Índice cintura/talla); WC: Waist circumference (Circunferencia de la cintura); WHR: Waist to hip ratio (Índice cintura/cadera). *Estudio ENPE, Estudio Nutricional de la Población Española: estudio observacional transversal con N = 6800, población adulta no institucionalizada* [68].

1.1.5.2 INFLUENCIAS GENÉTICAS SOBRE LA DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE GRASA

La distribución de la grasa corporal es un rasgo heredable (hasta en un 22-61% para la circunferencia de la cintura) [69]. Efectivamente, estudios con gemelos cuantifican en más de un 50% de contribución genética a la obesidad central, la cual predice eventos cardio-

metabólicos adversos con independencia de la adiposidad total [70]. Se encontró además una mayor influencia genética en cuanto a WHR y a IMC en las mujeres que en los hombres [62].

Investigaciones de variantes genéticas comunes mediante GWAS (Genome-wide association study) han identificado recientemente una serie de polimorfismos y varios loci relacionados con el cociente WHR, independientemente del IMC, y cuyas expresiones son además coincidentes: niveles de mRNA específicos de depósito. En ambos sexos se vio un patrón diferencial de expresión en hasta 500 genes entre los tejidos adiposos subcutáneos glúteo-femoral y abdominal, alcanzando dos de ellos las diferencias más remarcables: *HOTAIR* y *HOXA5*. Tras 14 días de diferenciación de preadipocitos primarios, este patrón específico de depósito se mantuvo, sugiriendo la implicación de mecanismos epigenéticos en su control. De hecho, los preadipocitos aislados exhibían patrones de metilación en las regiones promotoras del ADN específicas de depósito, y mantenidos en los genes diferencialmente expresados [39, 41, 71]. Otras evidencias apoyan las influencias genéticas en los parámetros de composición corporal. Por ejemplo, mutaciones con ganancia de función en *LPR5* (co-receptor de WNT) confieren mayor tendencia a la acumulación caudal de grasa, mientras que el alelo rs599083 se relaciona con la obesidad abdominal, y sus niveles de expresión son mayores en los preadipocitos abdominales que en los glúteos [49].

En general la mayoría de genes asociados positivamente con obesidad muestran una relación mucho más fuerte con la grasa abdominal que con la glútea, y de forma además más marcada en los varones.

Por último, podemos recurrir a los casos “límite” como un argumento a favor del marcaje genético en el grado y la distribución de la adiposidad corporal. Estamos hablando de las obesidades monogénicas (*Tabla 1.4*), las obesidades asociadas a síndromes genéticos, y de las propias lipodistrofias familiares, donde una mutación dada en un gen concreto condiciona absolutamente el fenotipo de los sujetos.

Las obesidades monogénicas se caracterizan por ser habitualmente extremas e iniciarse precozmente en la infancia. La mayoría de las mutaciones que las ocasionan se localizan en genes relacionados con el sistema leptina-melanocortinas, y suelen transmitirse de forma autosómica recesiva, con alguna excepción (*MC4R* p. ej) [72].

EJEMPLOS DE OBESIDADES MONOGENICAS	
Deficiencia congénita de leptina	Obesidad grave de inicio temprano e hiperfagia. Respuesta a leptina exógena. Susceptibilidad a infecciones. Hiperinsulinemia, edad ósea avanzada, hipotiroidismo hipotalámico e hipogonadismo hipogonadotrópico. Mutaciones homocigotas en gen <i>Ob</i> (7q31.3). HAR.
Alteración del receptor de la leptina	No mejoría con leptina exógena. Mutaciones homocigóticas en el gen que codifica para el receptor de leptina (<i>LEPR</i> , 1p31). HAR..

Deficiencia de proopiomelanocortina	Hiperfagia y obesidad grave de aparición temprana, insuficiencia suprarrenal, pelo rojo y piel pálida. Mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas con pérdida de función en <i>POMC</i> (2p23.3). HAR.
Obesidad por deficiencia del receptor de melanocortina-4	Forma más común de obesidad monogénica (1/2000 en población general, 0.5-1% de los adultos con IMC mayor de 30). Obesidad grave con hiperfagia e hiperinsulinemia, crecimiento lineal aumentado, incremento de la densidad mineral ósea. Mutaciones heterocigotas (excepcionalmente homocigotas) en el gen para <i>MC4R</i> (ruta de señalización leptina-melanocortina), más frecuente (18q22), HAD, penetrancia/expresividad variables.
Obesidad por deficiencia de prohormona convertasa-I	Conocidos 2 casos. Obesidad infantil grave, hipoadrenalismo, alteraciones intestinales, hipoglucemia reactiva y niveles circulantes elevados de ciertas prohormonas. Mutaciones en <i>PCSK1</i> , (5q15-q21), implicada en el procesamiento de la POMC y prohormonas.
Obesidad por deficiencia de Sim1	Crecimiento acelerado. Gasto energético normal. Ausencia de dismorfia o alteraciones endocrinas. Ratones: reducción neuronas paraventriculares hipotálamo. Mutación 6q16.3-q21 <i>Sim1</i> . HAR.
ALGUNOS SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A OBESIDAD (SÍNDROMES DE OBESIDAD HUMANA PLEIOTRÓPICA)	
Osteodistrofia hereditaria de Albright_HAD	Talla baja, obesidad, osificaciones subcutáneas, braquidactilia. Resistencia a PTH (hipocalcemia, hiperfosforemia) y TSH. Reducción actividad proteína Gs eritrocitos (mutación <i>GNAS1</i>).
Síndrome de Almström_HAR	Facies redondeada, calvicie frontal, pies planos. Ceguera, sordera neurosensorial, insulinoresistencia con DM2, miocardiopatía dilatada y enfermedad hepatorenal. Ciliogénesis alterada por mutación en <i>ALMS1</i> .
Síndrome de Bardet Biedl_HAR	Polidactilia, hipogenitalismo. Retinopatía pigmentaria, poliquistosis renal retraso mental. Ciliogénesis alterada por mutaciones de <i>BBS1</i> hasta <i>BBS12</i> .

Síndrome de Prader Willi _ esporádico	Frente estrecha, labio fino, manos y pies muy pequeños. Hipotonía, hiperfagia con obesidad mórbida. Anomalías hipotálamo-hipofisarias (déficit de GH, desarrollo puberal incompleto). Retraso mental y alteraciones conductuales, Alteración <i>imprinting</i> 15q11-q13.
Síndrome de Ulnar-Mamario _HAD	Malformaciones cubitales, hipoplasia y disfunción de las glándulas axilares y mamarias, hipogonadismo, obesidad, anomalías dentales y malformaciones viscerales ocasionales. Por mutación en el gen <i>TBX3</i> .
Síndrome de Cohen _HAR	Microcefalia, rasgos faciales característicos, hipotonía, déficit intelectual no progresivo, miopía y distrofia de la retina, neutropenia y obesidad truncal. Por mutación en el gen de la vacuolar protein sorting 13B (<i>VPS13B</i>)
Síndrome de Borjeson _Recesivo ligado a X	Déficit intelectual, obesidad troncal, rasgos faciales característicos, hipogonadismo, dedos de las manos cónicos y dedos de los pies cortos. Por mutaciones en el gen <i>PHF6</i> .
Síndrome de Mehmo _Recesivo ligado a X (mitocondrial).	Retraso mental con microcefalia, epilepsia, hipogonadismo, obesidad. Esperanza de vida inferior a 2 años. Gen no aislado.
Síndrome de Wilson-Turner _Ligado a X recesivo o dominante	Déficit intelectual, obesidad, ginecomastia, dificultades en el habla, dedos en palillo de tambor y pies pequeños.
Síndrome de Laurence-Moon _HAR	Retraso mental, ataxia, paraplejia espástica progresiva en la juventud, retinitis pigmentosa y ceguera, hipogonadismo hipogonadotrópico. Descritas mutaciones en <i>BBS5</i> (síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl) y en <i>MKKS</i> .

TABLA 1.4: Obesidades monogénicas y algunos síndromes asociados a obesidad [73].

1.1.5.3 INFLUENCIAS DEL MEDIO SOBRE LA DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE GRASA

Obviamente, tanto el tipo y la cantidad de alimentos como el gasto energético van a determinar la composición corporal. Consumir un 5% más de la energía utilizada puede suponer una ganancia de hasta 5 Kg de peso en un año. Con la sobrealimentación se incrementan todos los depósitos de grasa (excepto la parda), produciéndose los cambios más rápidos a nivel hepático. En la situación contraria, la restricción alimentaria se asocia a una reducción en el volumen adiposo, que es preferencialmente visceral en las etapas iniciales de las dietas hipocalóricas [74, 75].

En cuanto al ejercicio físico, es particularmente útil a la hora de reducir la grasa hepática. Un escenario muy particular nos lo ofrecen los jugadores de sumo. Este deporte

implica un aumento en la ingesta y a la vez entrenamiento físico. Los sujetos que lo practican ganan peso fundamentalmente a expensas de tejido adiposo subcutáneo, y muy poco a expensas del visceral. Se ha planteado que el incremento de la hormona muscular irisina debido a la actividad física jugaría algún papel en este sentido, al promover la expresión de *UCPI* [76].

En los últimos años otros factores exógenos se han relacionado con la obesidad y sus tipos. Entre ellos la microbiota intestinal, que cada día gana más protagonismo. Así, ratones sobrealimentados tras haber eliminado su flora intestinal ganan un 40% menos de grasa que los no manipulados. Aunque los mecanismos no se conocen, penden algunas hipótesis en el aire: supresión de *LPL* o alteración en *PPARG-CoA* (oxidación de ácidos grasos) [77]. Lo que sí se ha visto es que determinadas alteraciones en la microbiota intestinal se asocian con propensión a la obesidad y alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos (por ejemplo incremento de los lipopolisacáridos inflamatorios). Quizás uno de los principales handicaps, o dificultades, a la hora de analizar la asociación entre algunos factores medio-ambientales, la composición corporal y el riesgo metabólico en seres humanos parte de la dificultad para diseñar estudios epidemiológicos aplicables, ya que los factores de confusión en la vida real difícilmente podrán ser controlados. Así por ejemplo, a la hora de establecer los efectos beneficiosos del aceite de oliva en la dieta mediterránea, la duda se plantea en si realmente dichos efectos son por el aceite o por la ausencia de otro tipo de grasas para esa dieta en particular.

1.1.5.4 INFLUENCIAS HORMONALES SOBRE LA DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE GRASA

En general, la relación entre el tejido adiposo y el sistema endocrino es recíproca y constante. Entre otras, la grasa contiene receptores para hormonas esteroidogénicas (*Figuras 1.14 y 1.15*), con acciones genómicas (receptores nucleares) y no genómicas (receptores de membrana), claves en los procesos de diferenciación del adipocito, la lipólisis etc. A su vez, el tejido adiposo posee óxido-reductasas y aromatasas capaces de producir hormonas esteroideas [78].

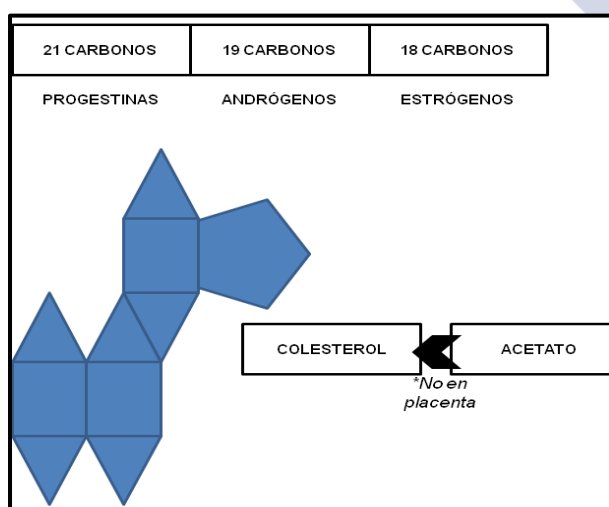


FIGURA 1.14: Los esteroides son compuestos orgánicos formados por cuatro anillos fusionados, tres con seis átomos de carbono y uno con cinco. Esta estructura básica se modifica por adición de diversos grupos funcionales hidrófilos (ej. hidroxilos) o hidrófobos (cadenas hidrocarbonadas). El paso limitante de la esteroidogénesis es la transferencia de colesterol de la membrana mitocondrial externa a la interna, donde P450SCC espera sustrato. STAR (Steroidogenic acute regulator) media el transporte de colesterol hacia el interior de la mitocondria en las suprarrenales y en las gónadas, pero no en cerebro ni en placenta [10].

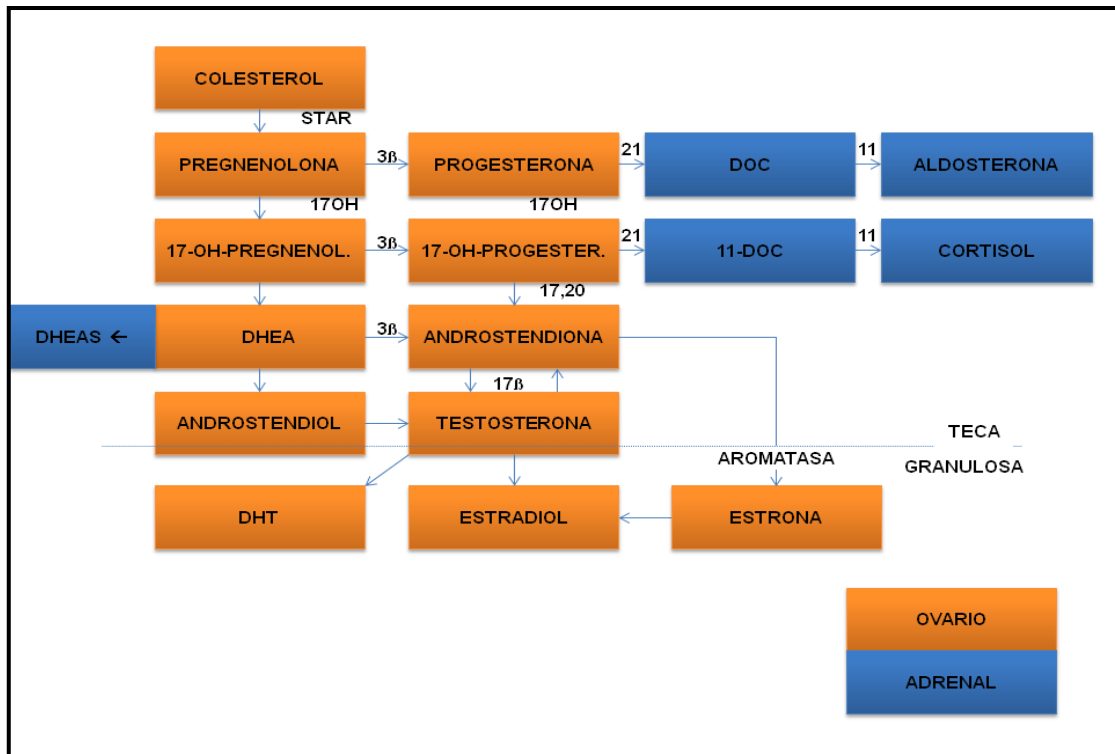


FIGURA 1.15: Las enzimas esteroidogénicas son deshidrogenasas o miembros del grupo P450 oxidasas. Las cuatro reacciones de la conversión de pregnenolona a progesterona y sus productos 17 hidroxilados son mediados por P450C17 en el retículo endoplásmico (aromatización). Los ovarios son deficientes en 21-hidroxilasa y en 11-βhidroxilasa [10].

ESTRÓGENOS

El tejido adiposo parece regular el ambiente estrogénico local de alguna forma independientemente de las gónadas. Por ejemplo al transformar andrógenos ováricos en estrógenos a través de la actividad aromatasas, cuya expresión es superior en los depósitos glúteo-femorales. La actividad de las 17-βhidroxiesteroide deshidrogenasas, que transforman estrona en estradiol y androstendiona en testosterona (formas activas), también es variable en función de la región. Algunos efectos de los estrógenos se resumen a continuación [79, 80]:

- Acciones anorexígenas a nivel del sistema nervioso central: inhiben AgRP y NPY y estimulan POMC, de forma similar a la leptina (ver *Apartado 1.2.2*). Actúan a través de receptores específicos en las neuronas neuropeptidérgicas del núcleo arcuato. Se postula además que mantienen la sensibilidad a la leptina, al promover su transporte a través de la barrera hematoencefálica y la expresión de receptores para la misma. De hecho, diversos estudios sugieren que el gen de la leptina posee un elemento de respuesta a estrógenos: sus niveles aumentan en postmenopáusicas a tratamiento con estrógenos y en la fase lútea del ciclo menstrual [81].
- Estimulan la proliferación de preadipocitos (activación de *PPARG* y de *IGF1R*), y favorecen el depósito de grasa subcutánea limitándolo en VAT (por mecanismos centrales y periféricos) [81].

- Reducción de la actividad lipoproteín lipasa [82].
- Promueven GLUT4: Incremento de la glucosa disponible para su utilización muscular [83].
- Aumento de la oxidación grasa, reducción del metabolismo de hidratos de carbono y de aminoácidos en estados de alta demanda; efecto antiapoptótico sobre la célula beta ; mejoría de la función endotelial e incremento en la producción de óxido nítrico [78].

Hay diferencias regionales y sexuales en la expresión de los receptores hormonales. Se ha visto que polimorfismos en el receptor alfa de estrógenos (ERA) se asocian a la distribución adiposa en las mujeres, y que el cociente WHR en ellas es mayor a mayor ratio ERA/ERB [84, 85] (Tabla 1.5).

EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS	
ERA	Mayor en abdomen que en glúteos.
ERB	Mayor en glúteos que en abdomen. Mayor en SAT que en VAT. Mayor en mujeres que en hombres.

TABLA 1.5: Distribución de las formas alfa y beta del receptor de estrógenos según región anatómica y género.

La implicación de los estrógenos en los estadios y funciones del tejido adiposo es indiscutible. Existen indicios de que estos receptores se hacen funcionales durante la adipogénesis, y que en los preadipocitos hay ERA pero no ERB. En modelos murinos y humanos, la activación de ERB incrementa la sensibilidad a la insulina. La forma alfa del receptor parece tener efectos bioquímicos y fenotípicos opuestos a la forma beta: el primero reduce la proliferación del adipocito y aumenta su tamaño, el segundo hace lo contrario (Tabla 1.6) [84-88].

RECEPTOR	GÉNERO	VAT	SAT
ERa	♀	+	++
ERb	♀	+	+++
ERa	♂	+	+
ERb	♂	+	+++
PRa	♀	-	+
PRb	♀	+	++
PRa	♂	-	-
PRb	♂	-	-
AR	♀	++	+
AR	♂	++	+

TABLA 1.6: Distribución de los receptores de andrógenos (AR), progestágenos (PR) y estrógenos (ER) según región y sexo. VAT: Tejido adiposo visceral; SAT: Tejido adiposo subcutáneo.

PROGESTERONA

La progesterona posee efectos lipogénicos, al estimular a FAS y a LPL (*Figura 1.16*).

FAS es una enzima lipogénica regulada nutricionalmente, y controlada por SREBP1. Cuando se añade progesterona a preadipocitos en cultivo, se incrementa la expresión de SREBP1c de forma dosis dependiente, y por tanto también la de FAS y la capacidad lipogénica. Estos efectos son bloqueados por la insulina [89].

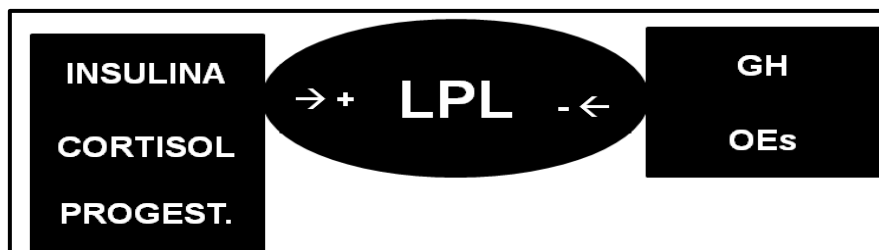


FIGURA 1.16: La insulina, el cortisol y la progesterona tienen efectos lipogénicos al activar la lipoproteína lipasa, a diferencia de lo que ocurre con los estrógenos y la hormona de crecimiento.

ANDRÓGENOS

Hay receptores de andrógenos en adipocitos y en preadipocitos de ambos sexos, en mayor concentración en la grasa intraabdominal que en la subcutánea. Algunos efectos resultantes de la actividad androgénica son [90]:

- Aumentan la lipólisis, reducen la actividad LPL y la acumulación de TAG en el tejido adiposo.
- Parecen bloquear la proliferación y diferenciación de los adipocitos.
- En 3T3-L1 la testosterona inhibe el compromiso de MSC a la línea adipogénica, mientras que promueve la miogénesis al activar B-catenina/WNT. Ratones AR-KO sufren incremento en la grasa subcutánea, infrarrenal e intraperitoneal pero no en la gonadal.

Algunos de los efectos sobre la LPL achacados a los andrógenos podrían ser realmente el resultado de la aromatización de testosterona a estradiol:

- La actividad LPL femoral en los hombres se correlaciona de forma inversa con los niveles séricos de testosterona, dihidrotestosterona y estradiol, mientras que en el abdomen sólo con los de testosterona.
- Los andrógenos no se acompañan de cambios en la actividad LPL salvo que se añada un inhibidor de la aromatasa. Sería por tanto la reducción en la concentración de estrógenos mediada por la inhibición de la aromatización de andrógenos, la que realmente inhibiría a la LPL.

CORTISOL

El cortisol es un glucocorticoide con potentes efectos metabólicos, que promueve la diferenciación y el crecimiento de los adipocitos, así como la movilización de los depósitos de grasa, glucógeno y proteínas

El mecanismo de transformación de cortisona en cortisol activo a través de la 11-βhidroxiesteroide deshidrogenasa está más activo en la obesidad [91]. De hecho, el acúmulo visceral de grasa se asocia a una desregulación corticotropa con aumento de los niveles de cortisol libre urinario de 24 horas. A su vez, el propio cortisol promueve la obesidad central, con lo cual se genera un círculo vicioso de retroalimentación positiva que induce un fenotipo lipodistrófico.

Los estados de hipercortisolismo no sólo se relacionan con la acumulación abdominal de la grasa, sino que se asocian a disfunción hipotalámica y alteraciones en las concentraciones de la leptina, y en la sensibilidad tisular a la misma.

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son inductores lipogénicos, cuyos receptores TRA1 y TRA2 presentan también una distribución característica según el depósito adiposo. La mayor presencia de TRA1 con respecto a TRA2 en ASAT (a diferencia de lo que ocurre en el compartimento visceral) se cree contribuye a la expansión tisular. Otro dato relevante es que la actividad de la yodotironina desyodasa, encargada de la conversión periférica de T4 a T3 activa, es mayor en el tejido adiposo subcutáneo de pacientes obesos [92].

1.1.5.5 INFLUENCIAS DEL SEXO EN LA DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE GRASA

Para individuos con normopeso, el porcentaje medio de grasa corporal es de un 25-31% en mujeres y de un 18-24% en varones [93]. La firma sexual en la cantidad y distribución de la grasa no deja de ser una rúbrica hormonal, que a su vez está determinada por nuestro ADN. Mujeres y hombres somos genética y hormonalmente distintos. Y estas diferencias trazan desde la relación entre la cintura y la cadera hasta la forma en que gestionamos las reservas de energía, pasando por la finalidad de dicha gestión: por ejemplo, el embarazo y la lactancia constituyen situaciones de elevada demanda metabólica (*Figura 1.17*). Se entiende que tras miles de años, el cuerpo de la mujer habrá sabido cómo adaptarse, asegurándose los medios suficientes para su propia supervivencia y la de la descendencia, especialmente en etapas de escasez. Desde mi punto de vista, de esta sencilla afirmación parten la mayoría de los determinantes en lo que se conoce como “dimorfismo sexual”, y que es una constante en todas las etnias: El estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994), incluyó a 40000 estadounidenses de 81 condados, entre los que se encontraban también afro-americanos e hispanos. Se observó que, entre los grupos étnicos, las mujeres presentaban una menor variabilidad en cuanto a composición corporal [94].

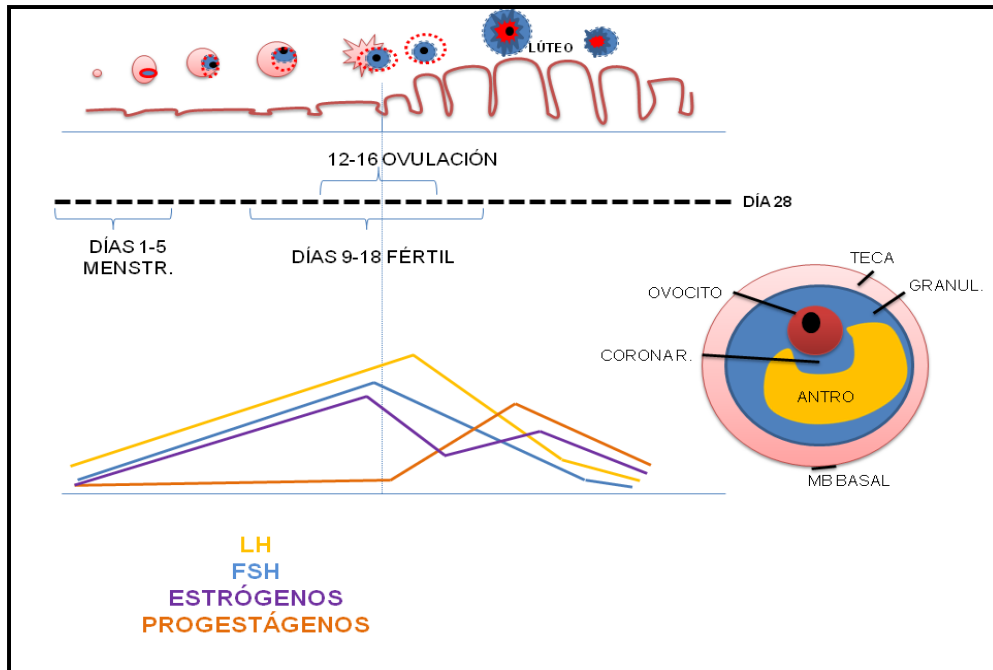


FIGURA 1.17: El ciclo menstrual (representado en la imagen), el embarazo y la lactancia son situaciones de elevada demanda energética. Probablemente como respuesta, las mujeres parecen estar más inclinadas a acumular grasa: han alcanzado una mayor “eficiencia metabólica”.

En cualquier etnia, y tras ajustar para IMC, el contenido corporal de tejido adiposo es mayor en el sexo femenino: de 1 a 8 KG más de grasa subcutánea abdominal a igual WHR. Esto es así ya desde períodos postnatales y en el propio feto [95].

Parece no haber diferencias regionales en la lipogénesis subcutánea entre sexos: en ambos la captación postprandial de ácidos grasos es superior a nivel abdominal, aunque en las mujeres la mayoría se dirige a la zona subcutánea y en los varones a la visceral. La mayor tendencia femenina a acumular grasa en las partes bajas del cuerpo resulta de una menor sensibilidad a la estimulación lipolítica en esta zona. A igual circunferencia de cintura el contenido de grasa visceral es superior en hombres y el compartimento subcutáneo abdominal, además, más profundo (66% vs 51% en mujeres). Recordemos que a dicho compartimento se le han atribuido características típicas de la grasa visceral. En términos generales, la conclusión es que los varones son más susceptibles a la adiposidad central (incluyendo la hepática) [96, 97].

El sexo femenino parece estar fisiológicamente más preparado para usar la grasa como combustible bajo condiciones de demanda elevada y constante, como la gestación. Por su parte el masculino se focaliza más en los metabolismos hidrocarbonado y proteico, y presenta un mayor *turnover* de VAT, sobre todo tras la ingesta: por ejemplo, el estímulo adrenérgico aumenta la liberación esplácnica de ácidos grasos en hombres, pero no en mujeres. Ello, y así está descrito, podría tratarse de una ventaja adaptativa ante situaciones de requerimientos energéticos inmediatos, como la caza [98].

Otros puntos a considerar son el tamaño y cantidad de adipocitos, más numerosos y pequeños en las mujeres, sobre todo en la región femoral. Este hecho se correlaciona inversamente con la lipotoxicidad y el riesgo cardiovascular. Por decirlo de una forma coloquial, permite ganar peso con más seguridad: células más pequeñas y con mayor capacidad proliferativa [99].

La arquitectura grasa específica de género no tiene sólo implicaciones antropométricas, sino que condiciona los perfiles metabólico y de producción de adipoquinas, y por ende el riesgo cardiovascular. Los depósitos viscerales se asocian con resistencia a la insulina, así que cuando un hombre gana peso también gana mucha más resistencia a la insulina que una mujer. Por otro lado, mientras la grasa visceral se correlaciona mejor con la concentración de insulina, la subcutánea lo hace con la de leptina, cuyos niveles son superiores en el sexo femenino. Tanto es así, que la leptinemia de una embarazada es mayor si su feto es mujer [96].

Un pensamiento muy concreto resume gran parte de esta tesis: “a los hombres y a las mujeres, las diferencias en las diferencias nos afectan de forma diferente”. O lo que viene a ser lo mismo: “mujeres tendientes a acumular grasa con un patrón masculino tendrán más complicaciones metabólicas derivadas de este hecho que los propios hombres”. En el NHANES III (1988-1994) la obesidad abdominal demostró un papel dominante en el síndrome metabólico para las mujeres, mientras en los hombres se encontró una combinación de factores de riesgo [94, 100]. Las agrupaciones más habituales fueron:

- En mujeres jóvenes con síndrome metabólico: Hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y mayor circunferencia de la cintura.
- En varones jóvenes con síndrome metabólico: Hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia e hipertensión arterial.
- La diferencia se perdía en mayores de 65 años.

El dimorfismo en cuanto a masa grasa (FM) y a masa libre de grasa (FFM) se observa también en la pérdida de peso en respuesta a regímenes dietéticos. La FFM varía más en los hombres que en las mujeres, y en ellos además la pérdida ponderal es mayor manteniendo dietas similares. Los mecanismos adaptativos para la conservación proteica se ponen en marcha con mayores pérdidas a lo largo del tiempo, y son más acusadas en los hombres, independientemente del aporte de proteínas en la alimentación [97].

Diferencias de género en la lipólisis y en la lipogénesis [62, 79, 95, 101]

LIPÓLISIS - LIPE

El tejido adiposo subcutáneo abdominal (ASAT) es más sensible a la estimulación lipolítica beta adrenérgica que el tejido adiposo subcutáneo glúteo en ambos sexos, pero más en las mujeres, con baja tendencia a movilizar sus reservas caudales. Varios polimorfismos en los genes de receptores β_2 y β_3 adrenérgicos se han relacionado con los patrones de composición corporal.

Globalmente la lipólisis es hasta un 40% superior en el sexo femenino (uso más eficiente de la energía), pero las diferencias en las ratios de la misma entre los diferentes depósitos son más acusadas en los varones.

La obesidad central ofrece una gran resistencia a los efectos anti-lipolíticos de la insulina. Como consecuencia, en tal situación la concentración postprandial y también en ayunas de FFA se incrementan.

LIPOGÉNESIS - LPL

La lipoproteín lipasa determina el depósito de FFA en WAT. Su actividad por adipocito es más baja en la grasa visceral que en la subcutánea abdominal en las mujeres, y a la inversa en los varones (*Tabla 1.7*).

	ASAT	VAT	GSAT
Varones	+++	++	+-
Mujeres	++	+-	+++

TABLA 1.7: Actividad de la lipoproteín lipasa según sexo en los compartimentos abdominal subcutáneo (ASAT), visceral (VAT) y glúteo subcutáneo (GSAT) [62].

La capacidad para expandirse del tejido adiposo subcutáneo blanco en la región glúteo femoral podría influenciar el nivel de adiposidad central. Esto adquiere especial relevancia en pacientes mujeres con lipodistrofia parcial, en las que existe poca o ninguna grasa en extremidades inferiores.

En general, la relación entre el tejido adiposo y el sistema endocrino es recíproca y constante. En la grasa existen receptores para hormonas esteroideogénicas, con acciones genómicas (receptor nucleares) y no genómicas (receptores de membrana).

1.1.5.6 INFLUENCIAS DE LA EDAD SOBRE LA DISTRIBUCIÓN CORPORAL DE GRASA

Realmente, cuando hablamos de influencias de género y edad sobre la distribución corporal de la grasa, no dejamos de referirnos a los efectos de las hormonas sexuales.

Tres revoluciones hormonales sacuden el cuerpo de una mujer a lo largo de su vida: la menarquia, el embarazo y la menopausia. En la edad fértil, además, el ciclo menstrual supone pequeños levantamientos que se suceden mes a mes. De forma menos intensa y más paulatina, también en los varones el desarrollo sexual y el envejecimiento promueven cambios en la composición corporal.

La menopausia, definida como la ausencia de menstruación 12 meses seguidos, es un estado fisiológico que sin embargo limita la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, con sus consecuencias [102-105]:

- Reducción del pool de preadipocitos en la región glúteo-femoral e incremento progresivo del tamaño adipocitario en VAT (hasta un 20-30% más pequeños que en ASAT durante la edad fértil). Como resultado, aumento de la grasa “androide” y de la resistencia a la insulina.
- Ganancia de aproximadamente 0.5 Kg de grasa/año: Investigaciones sobre el consumo/gasto de energía en pre y postmenopáusicas apareadas para obesidad abdominal pusieron de manifiesto que las menopáusicas presentaban una menor ingesta, pero también menor gasto energético total. El balance final de los dos puntos previos es la ganancia de peso, y más a nivel central.

- Aumento de la actividad de la lipasa hepática y de la concentración de triglicéridos, lipoproteína (a) y LDL (hasta en un 30-49%), con reducción de las partículas HDL.
- Reducción de la masa muscular y de la masa ósea: por pérdida de acción hormonal.
- Alteración en la función vascular y en la coagulación y agregación plaquetaria.
- Aumento de la tensión arterial sistólica y reducción en la tensión arterial diastólica.

El riesgo de enfermedad cardiovascular se multiplica por cuatro en los 10 años que siguen a la fecha de la última regla. Si el cese de la función ovárica tiene todos estos efectos... nos podemos preguntar por qué en el estudio Women Health Initiative el tratamiento hormonal sustitutivo se tuvo que parar antes de tiempo porque no sólo no reducía la enfermedad cardiovascular, sino que además aumentaba el riesgo de trombosis venosa [106]. Quizás la respuesta esté en el tipo de estrógenos utilizados y en sus combinaciones.

A la redistribución de la grasa a edades avanzadas en ambos sexos (*Figura 1.18*) podríamos denominarla la “lipodistrofia del envejecimiento”. Aparece como resultado de la reducción hasta en un 15% en el número de preadipocitos, con tendencia al acúmulo graso ectópico y visceral [107].

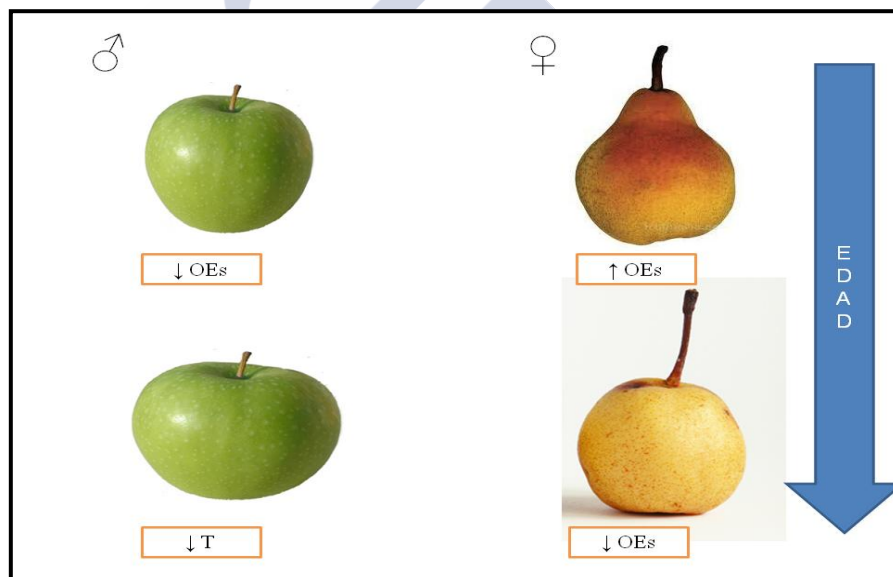


FIGURA 1.18: La tendencia a la acumulación central de la grasa en los hombres se acentúa con la edad, ya que el descenso en las cifras de testosterona (T) promueve los depósitos viscerales. La tendencia a la acumulación glúteo-femoral de la grasa en las mujeres se atenúa con la edad por reducción en el pool de preadipocitos a ese nivel, y porque la bajada en las cifras de estradiol (OE) promueve los depósitos abdominales.

El tejido adiposo (TA) sufre cambios dramáticos a lo largo de la vida del ser humano. La grasa corporal alcanza su pico máximo entre los 50 y 70 años, y a partir de esta edad decrece. Además, a partir de la mitad de la vida se producen cambios en la distribución de los depósitos adiposos, reduciéndose el SAT, aumentando la grasa visceral y los depósitos ectópicos [108].

En la vejez los preadipocitos pierden capacidad de replicación y diferenciación. Los preadipocitos procedentes de animales viejos presentan una menor capacidad de acumulación de lípidos, menor actividad enzimática lipogénica y cambios en la expresión de genes que participan en la adipogénesis [109, 110]. En éstos la expresión de *PPARG*, *C/EBPA* y *C/EBPD* está disminuida, mientras que la expresión de factores anti-adipogénicos, como *C/EBPB-LIP*, está aumentada. La relación entre *C/EBPB-LIP* (anti-adipogénico) y *C/EBPB-LAP* (pro-adipogénico) está regulada por *CUGBP1*, que está aumentado en preadipocitos viejos [111, 112].



1.2 ADIPOQUINAS

1.2.1 DEFINICIÓN

Las citoquinas son las proteínas responsables de la comunicación intercelular: activación de receptores de membrana, funciones de diferenciación/proliferación, quimiotaxis, regulación de la producción de inmunoglobulinas etc. Se generan sobre todo en linfocitos, macrófagos, polimorfonucleares y células endoteliales.

Las adipoquinas (*Figura 1.19*) son polipéptidos sintetizados en los adipocitos, con funciones metabólicas (homeostasis de glucosa y lípidos), endocrinológicas e inmunológicas. Muchas exhiben características de citoquinas, por lo que al conjunto de polipéptidos producidos en las células del tejido adiposo se lo conoce también como adipocitoquinas [10].

El número de adipoquinas aumenta paralelamente al conocimiento científico, con lo cual la lista se ha ido incrementando de forma exponencial a lo largo de los últimos años: leptina, adiponectina, resistina etc.

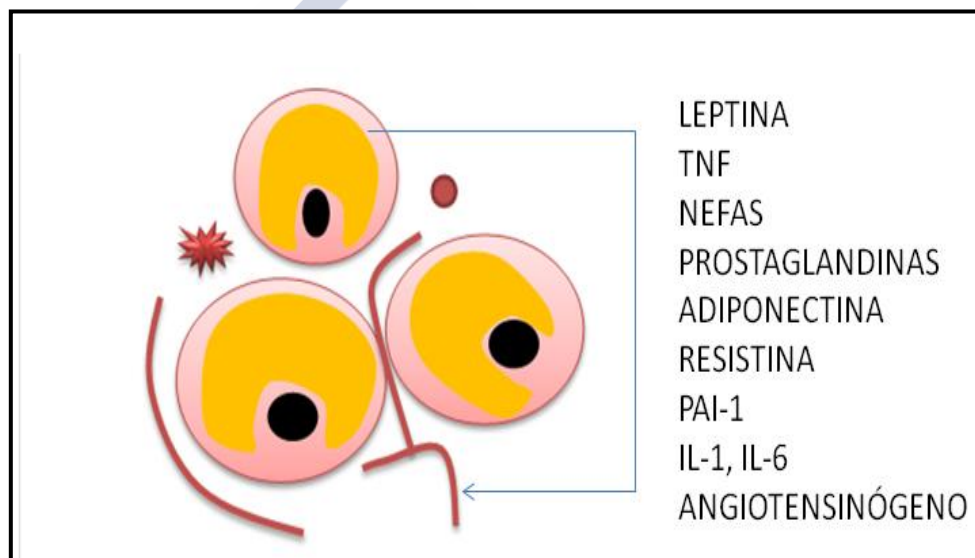


FIGURA 1.19: Algunas de las adipoquinas producidas en la grasa. TNF: *Tumor necrosis factor*, factor de necrosis tumoral; NEFAs: *non-esterified fatty acids*, ácidos grasos no esterificados; PAI1: *Plasminogen activator inhibitor-1*, factor inhibidor del activador del plasminógeno-1; Il: Interleuquina.

1.2.2 LEPTINA.

Descubierta en 1994 por Friedman (*Figura 1.20*), la Leptina es una adipoquina de 16 kD y 167 aminoácidos tridimensionalmente dispuestos en 4 alfa hélices, de forma similar a las citoquinas de clase 1. Se produce fundamentalmente en el tejido adiposo blanco (sobre todo el subcutáneo), que la secreta siguiendo un ritmo circadiano, en pulsos que se suceden más o menos cada 45 minutos [113].

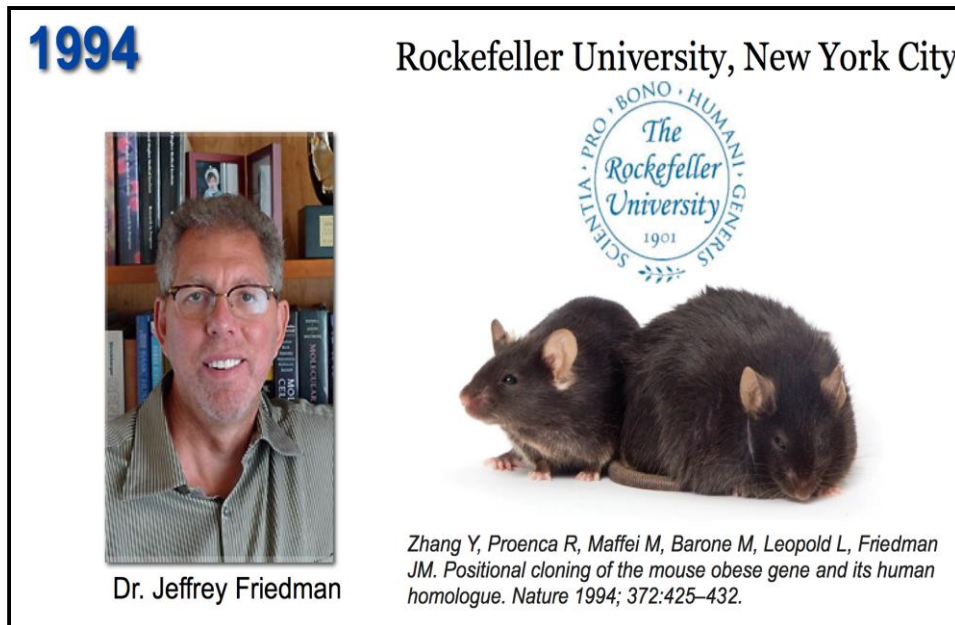


FIGURA 1.20: La existencia de la leptina fue hipotetizada por DL Coleman en el Jackson Laboratory en 1978, a partir de los experimentos realizados en un ratón portador de una mutación desconocida, que se denominó *db*. Los ratones con esta mutación *db/db* eran obesos, diabéticos e hiperfágicos. Cuando Coleman conectó el aparato circulatorio de un ratón normal con el de otro *db/db* (parabiosis), observó que el ratón delgado moría de inanición, mientras el otro permanecía vivo. Hipotetizó que el ratón *db/db* debía producir una hormona circulante que, cuando se introducía en el ratón normal, hacía que éste dejase de ingerir alimento y falleciese por inanición. Por otra parte, Coleman también estudió al ratón con la mutación *ob/ob*, obeso e hiperfágico. Cuando éste se “conectaba” por parabiosis con el *db/db* también adelgazaba y moría. En un tercer experimento se conectaba a ratones *ob/ob* y normales: los primeros adelgazaban y normalizaban sus parámetros metabólicos, y a los segundos no les ocurría nada. Hipotetizó que los ratones *db/db* eran “resistentes” a la acción de la hormona saciante, mientras los *ob/ob* no la producían. Desde finales de los 80 y partiendo de los experimentos previos, Friedman y colaboradores (de la Rockefeller University) lograron purificar esta sustancia circulante, a la que se denominó leptina (de *leptos*, delgado). En 1994, mediante clonaje policlonal, descubrieron el gen codificante en el ratón, y en 1995 en los seres humanos, en el brazo corto del cromosoma 7 (7q31) [114].

La leptina rige la regulación neurohormonal del consumo y del gasto energéticos, actuando como un indicador de las reservas calóricas del organismo, a modo de “lipostato”. Sus niveles por tanto dependen de la cantidad de grasa corporal, muestran una gran variabilidad inter e intraindividual, se reducen con la edad y son superiores en las mujeres (la adición de estradiol y glucocorticoides induce la secreción de leptina en muestras de tejido adiposo de mujeres pero no de hombres, y en vivo la sintetizan en mayores cantidades los depósitos subcutáneos femorales, típicamente femeninos, que los abdominales). Las diferencias sexuales en las concentraciones de leptina se manifiestan ya en la infancia e incluso antes del nacimiento (son superiores en la embarazada si el feto es femenino), y se pierden en algunas enfermedades del tejido adiposo. Por ejemplo, en la lipodistrofia congénita generalizada éstas concentraciones pueden reducirse hasta a un 10% con respecto a la normalidad, y se igualan entre sexos. Además de la grasa blanca, otros órganos la expresan, como el tejido adiposo pardo, el ovario, los espermatozoides, los tejidos fetales, el cordón umbilical, el estómago o la placenta (de hecho, el embarazo es una situación de hiperleptinemia). La producción de leptina está estimulada por la ingesta, la obesidad, la glucosa, los aminoácidos, la insulina, los glucocorticoides, los estrógenos y TNF alfa/Il6 (efecto agudo); e inhibida por la delgadez, el ayuno, el

hipertiroidismo, los ácidos grasos libres, las catecolaminas, los andrógenos, los agonistas PPAR γ y TNFA (efecto mantenido) [12, 16, 18, 113, 115, 116-119].

La distribución de los receptores de leptina (ObR) a lo largo de los tejidos periféricos es amplia. En ellos esta hormona ejerce múltiples efectos (*Figura 1.21*), no todos bien conocidos y sujetos a investigación continua: además de en la regulación de la ingesta, participa en procesos como la reproducción, la inmunidad, la comunicación neuroendocrina y la angiogénesis.

Los ObR pertenecen a la familia de receptores de citoquinas I (JAK/STAT). En función de las características de su dominio intracelular, y por splicing alternativo, existen en una forma larga y en otra corta [10]:

- Receptor corto: ObRa y ObRc. Localizados en la barrera hematoencefálica. Permiten que la leptina entre al cerebro.
- Receptor largo: ObRb. En el núcleo arcuato del hipotálamo.

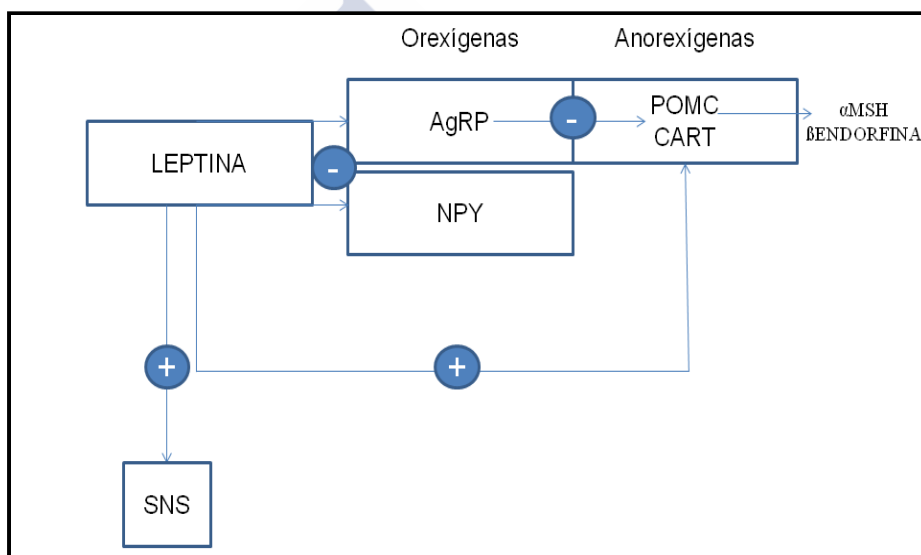


FIGURA 1.21: Acciones de la Leptina a nivel central. AgRP: proteína r-agouti; POMC: proopiomelanocortina; CART: transcrito regulado por cocaína-anfetaminas; MSH: melanocortina; NPY: neuropéptido gamma; SNS: sistema nervioso simpático [73].

En el núcleo arcuato del hipotálamo la leptina se une al receptor ObRb (forma larga), activando la producción de Proopiomelanocortina, con efectos anorexígenos, e inhibiendo la de Agouti RP y neuropéptido Y, con efectos opuestos. Por lo tanto, cuando las reservas energéticas son suficientes, se emite al hipotálamo un mensaje en forma de concentración de leptina, cuyo resultado es la sensación de saciedad. A nivel cerebral las mujeres son más sensibles a la acción de la leptina que los hombres, efecto que parece estar mediado por los estrógenos.

A nivel periférico, se conocen diferentes y múltiples funciones de la leptina (*Figura 1.22*) [10, 51, 59, 72, 113, 117-122]:

- Reduce gluconeogénesis hepática y aumenta el consumo muscular de glucosa. Es decir, efecto hipoglucemiante. Además actúa sobre las vías de señalización de la insulina, mejorando la sensibilidad a la misma.

- Efecto lipolítico e incremento en la oxidación de ácidos grasos al activar PPAR alfa.
- Inhibe la lipogénesis y el acúmulo ectópico de lípidos.
- Activa el coactivador 1a de PPARG, y por tanto la biosíntesis mitocondrial. Provoca un incremento de UCP1.
- Regulación de la vasoconstricción de las paredes arteriales en el riñón, y estimulación de la producción de Angiotensina II. Se encuentran en estudio posibles papeles potenciales en la aterogénesis: a día de hoy resultados conflictivos.
- También se encuentran en estudio los posibles papeles potenciales en cáncer: a día de hoy resultados contradictorios en estudios in vitro e in vivo [120, 123-125].
- Indicador de inicio para la pubertad en mujeres y en hombres.
- Papel en la foliculogénesis ovárica, en la implantación del óvulo fecundado y en el mantenimiento de la gestación.

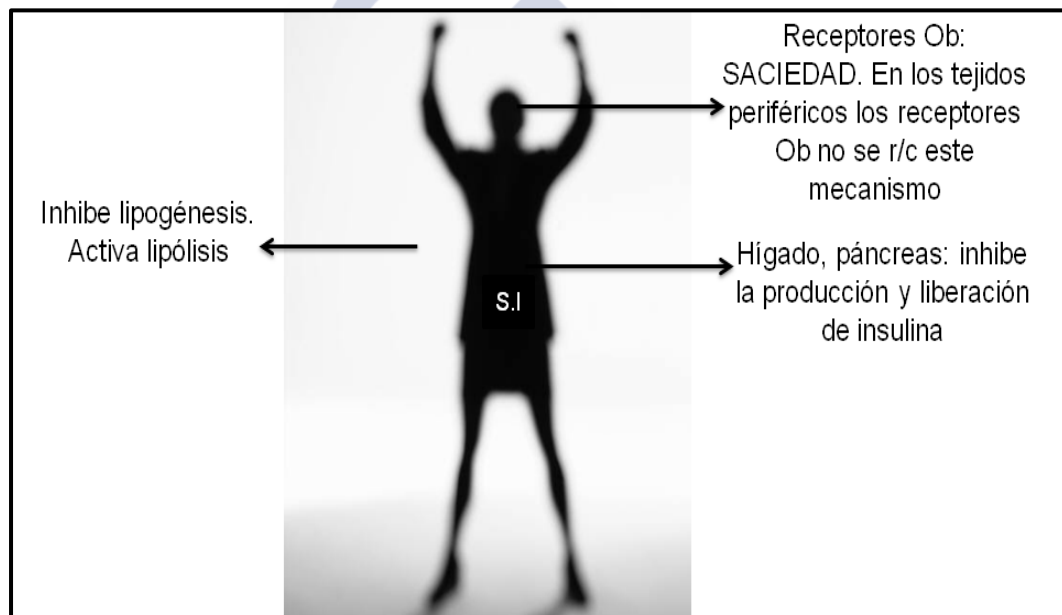


FIGURA 1.22: Efectos de la leptina a nivel periférico. r/c: relacionan con; S.I: Sistema inmune.

Uno de los motivos por los que el tratamiento sustitutivo no fue eficaz en el tratamiento de la obesidad común es que en esta entidad no hay un déficit de leptina, sino resistencia a su acción e incluso niveles elevados (*Figuras 1.23 y 1.24*). Así, a medida que aumenta la producción de la hormona, se inhibe también su acción por mecanismos no bien conocidos, probablemente cambios a nivel del receptor (retroalimentación negativa) y reducción en el paso encefálico. Por otra parte, la hiperinsulinemia típica de la obesidad se asocia a una hiperpolarización de las neuronas POMC (vía PI3P), haciéndolas menos sensibles a la acción de la leptina [126].

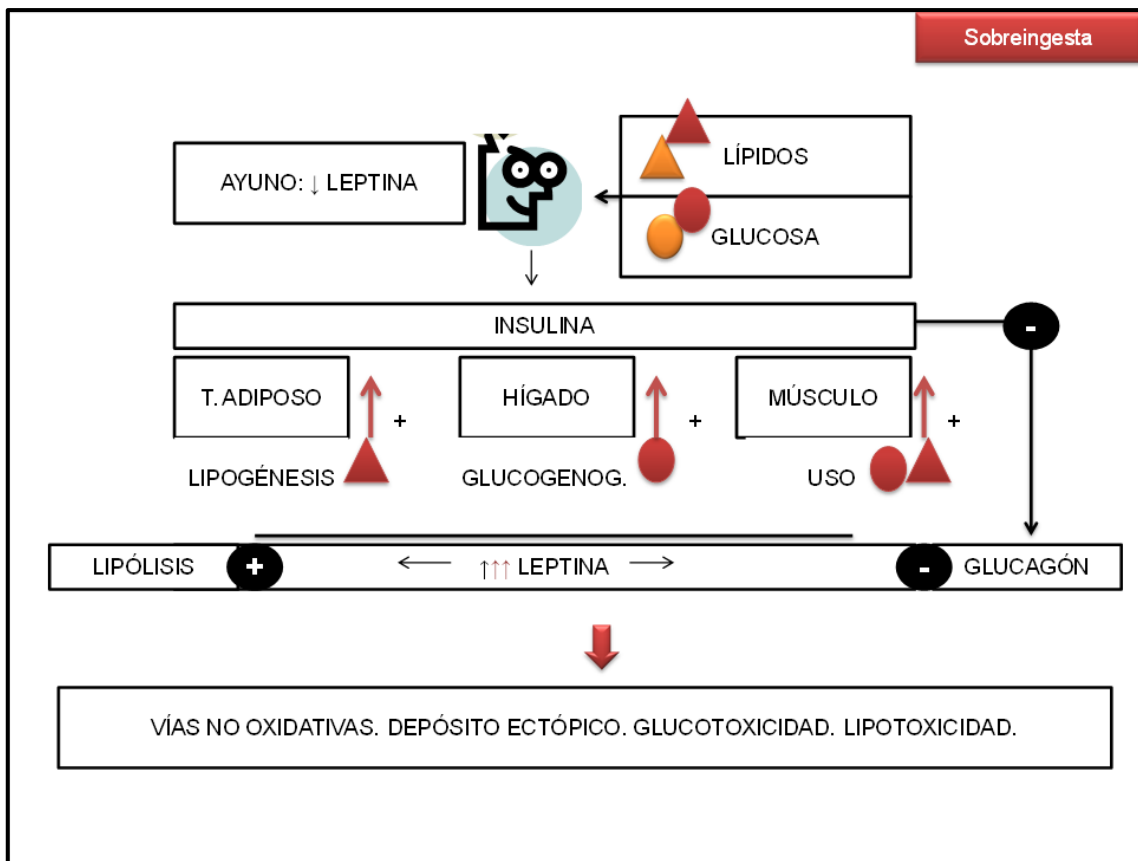
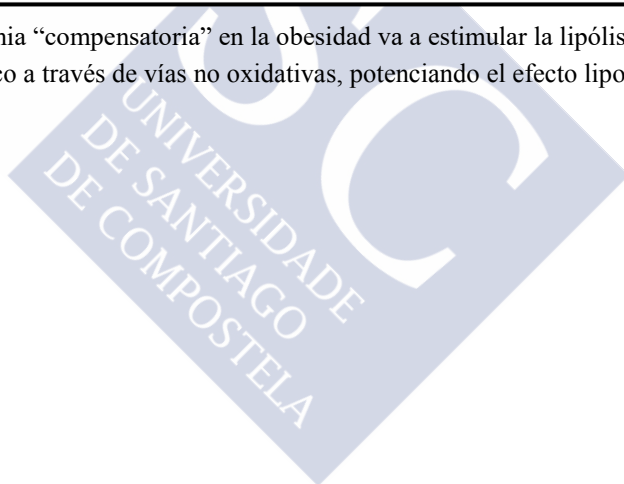


FIGURA 1.23: la hiperleptinemia “compensatoria” en la obesidad va a estimular la lipólisis, y a favorecer el metabolismo lipídico a través de vías no oxidativas, potenciando el efecto lipotóxico.



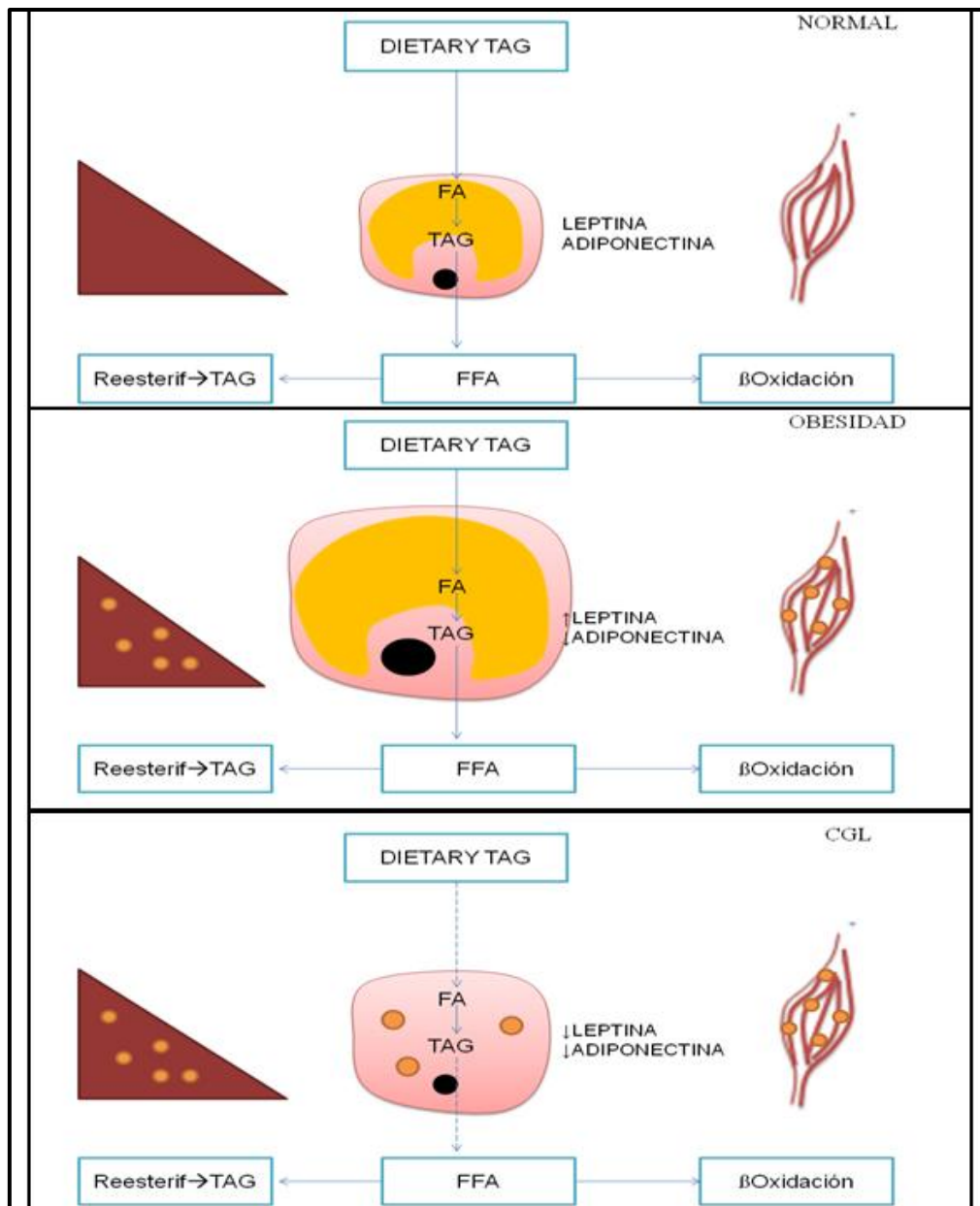


FIGURA 1.24: La mayoría de personas obesas no presentan un déficit de leptina, sino “resistencia” o falta de respuesta a su acción. Tal como se observa en la segunda parte de la imagen, en la obesidad, el exceso de aporte energético conduce a resistencia a la insulina, reducción en las concentraciones de adiponectina, depósito ectópico de lípidos e hiperleptinemia compensatoria. Por el contrario, en muchas lipodistrofias lo que se produce es un defecto primario en la capacidad del adipocito para albergar los triglicéridos, por lo cual existe un defecto de base en la síntesis de leptina y adiponectina y, de nuevo, depósito ectópico de lípidos. TAG: Triglicéridos; FA: Ácidos grasos; FFA: Ácidos grasos libres; Reesterif: Reesterificación; CGL: lipodistrofia congénita generalizada. Versionado de Patni N, Garg A. *Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:522-34* [4].

1.2.3 ADIPONECTINA

Como la leptina, la adiponectina es un producto peptídico del tejido adiposo, producido fundamentalmente por la grasa subcutánea y también en mayor cantidad a nivel glúteo-femoral. Circula en sangre a una concentración que oscila de los 5 a los 30 mg/mL, superior en mujeres, positivamente asociada con el tejido adiposo caudal e inversamente con el troncular. Es la adipoquina producida en mayor cantidad, aumenta en estados de ayuno y se reduce con la ingesta (inhibida por la leptina).

Actúa mejorando la capacidad de almacenaje de la grasa en los depósitos subcutáneos. Tiene efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antiapoptóticos e insulino-sensibilizadores. Aumenta la oxidación mitocondrial de ácidos grasos en músculo esquelético e hígado y en la placa de ateroma estimula la proliferación de músculo liso y reduce la cantidad de células espumosas. Posiblemente también tenga funciones en el hipotálamo junto a la insulina y a la leptina [99, 127, 128].

1.2.4 OTRAS ADIPOQUINAS

En general, aquellas adipoquinas que se asocian a resistencia a la insulina y a actividad proinflamatoria (PPIV, chemerina, lipocalina 2...) parecen producirse preferentemente en el tejido adiposo visceral, y sus concentraciones son más elevadas en varones. Podrían ser secretadas por adipocitos hipertróficos, macrófagos y preadipocitos en una situación global de “inflamación” o remodelado del tejido adiposo blanco.

Por el contrario, aquellas adipoquinas que se asocian a sensibilidad a la insulina y a actividad antiinflamatoria (GPC4, omentina, SFRP...) parecen producirse preferentemente en el tejido adiposo subcutáneo, y sus concentraciones son más elevadas en mujeres.

RESISTINA: Producida por adipocitos, aumenta en casos de obesidad y resistencia a la insulina, sobre todo en el estado postabsortivo. Controversia en cuanto a sus acciones [129].

CHEMERINA: Quimioquina producida sobre todo en el tejido adiposo visceral, y también por fibroblastos. Niveles mayores en obesos, varones y mujeres con síndrome del ovario poliquístico. Tiene efectos proinflamatorios, aunque localmente parece inhibir la actividad de los macrófagos [130].

LIPOCALINAS: Transportan sustancias lipofílicas como retinoides o ácido araquidónico [131].

GLYPICAN 4: Proteoglicano de superficie. Producido por adipocitos subcutáneos en pacientes con normopeso, y por los viscerales en obesos y con mayor índice cintura-cadera [132].

OMENTINA: producida por células estroma-vasculares viscerales (no adipocitos). Niveles bajos en situaciones de resistencia a la insulina. Su producción es estimulada a bajas temperaturas. Mejora la actividad AKT2 (vías de señalización de la insulina) y tiene efectos antiinflamatorios [133].

PROTEÍNAS FRIZZLER O SFRPs (Secreted Frizzler Related Proteins): proadipogénicas, interfieren con la señalización WNT/B-Catenina [134].

VASPINA: Producida por el tejido adiposo visceral quizás como mecanismo compensador, ya que incrementa la sensibilidad a la insulina. Ausente en normopeso [135].

1.3 LA INSULINA

La insulina es una hormona formada por dos cadenas peptídicas unidas mediante puentes disulfuro, con un peso molecular de 5.8 kDa. Se sintetiza en las células beta pancreáticas, que la liberan al torrente sanguíneo en forma de pequeños pulsos, y a mayores concentraciones tras la ingesta (pico postprandial) [10].

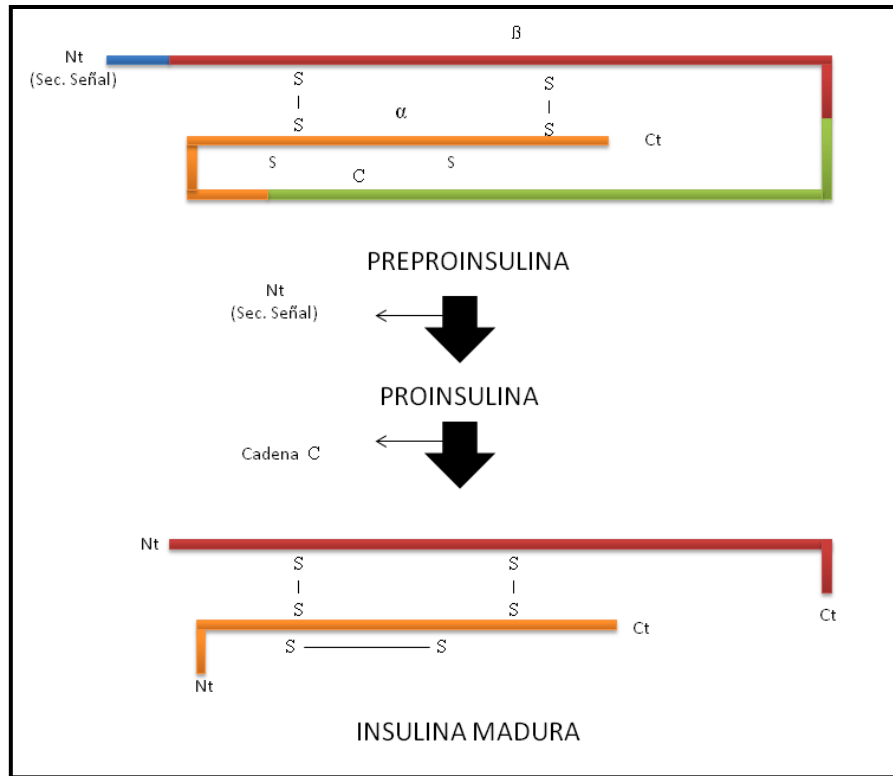


FIGURA 1.25: Proceso de síntesis de la insulina. ©2004 Beta Cell Biology Consortium.

El resultado de la traducción del ARNm es la síntesis de un polipéptido de 110 aminoácidos (preproinsulina), que se pliega por uniones disulfuro, y sale del ribosoma por la mediación de una secuencia de señal N-t. En el aparato de Golgi la preproinsulina pierde por proteólisis su fragmento N-t, formándose la proinsulina. Por último, ésta se desprende de una cadena central de 35 aminoácidos (péptido C), para dar lugar a la insulina activa. (Figura 1.25). La insulina controla los niveles plasmáticos de glucosa al regular su captación en los tejidos periféricos y su metabolismo hepático (inhibe la síntesis de novo de glucosa y promueve la formación de glucógeno). Además, interviene activamente en los procesos de adipogénesis y lipogénesis: promueve la diferenciación de los preadipocitos y la síntesis de triglicéridos, inhibiendo al mismo tiempo la lipólisis. Más allá de sus efectos en la homeostasis de glucosa y lípidos, ejerce también otras acciones de vital importancia, muchas específicas de tejido, como regulación de la transcripción génica, del crecimiento celular o de los flujos iónicos celulares [73].

El receptor de la insulina es un heterotetrámero compuesto por dos dominios alfa y dos dominios beta. En ausencia de estímulo las subunidades alfa inhiben la capacidad de autofosforilación de las beta, cuyas porciones intracelulares poseen actividad quinasa. Tras la unión de la hormona, la autofosforilación del receptor en residuos tirosina promueve la

activación de cascadas de señalización intracelular. Existen dos vías principales para la transducción de señales: PI3K y MAP quinasas [136] (Figura 1.26).

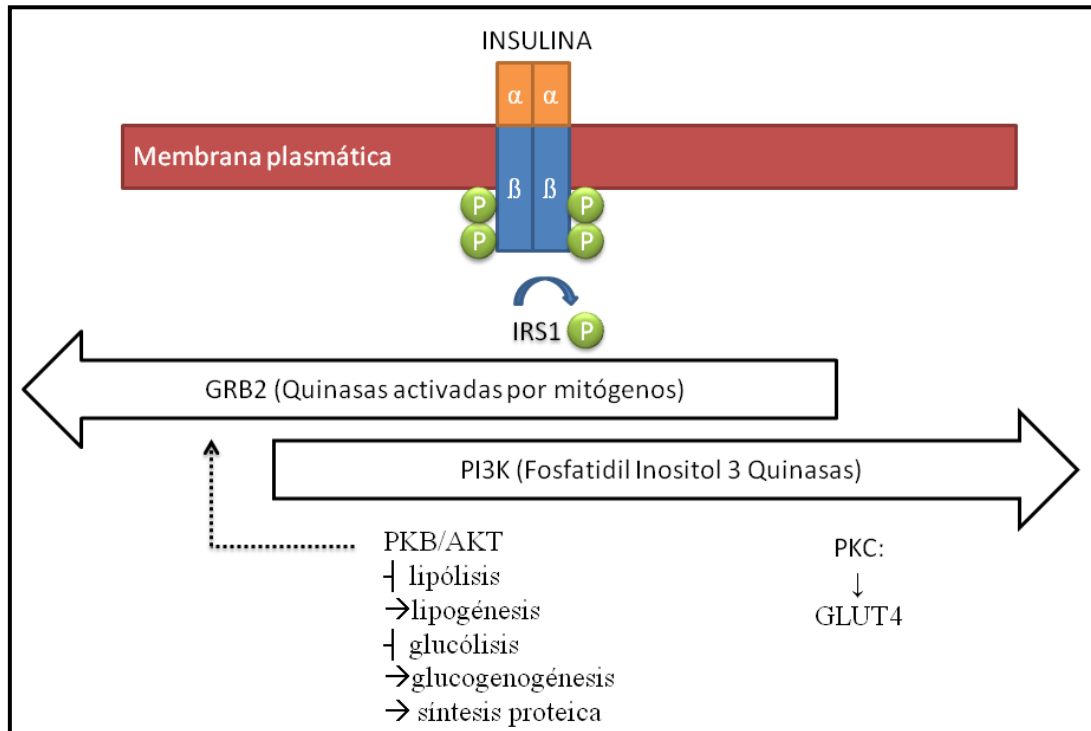


FIGURA 1.26: Vías de señalización de la insulina. IRS1: sustrato del receptor de insulina-1; GRB2: *Growth factor receptor-bound protein 2*; PI3K: Fosfatidil inositol 3 quinasa; PKB (AKT): Proteína quinasa B; PKC: Proteína quinasa C; GLUT4: Co-transportador de sodio-glucosa tipo 4.

El receptor de insulina fosforilado permite la incorporación de fosfato a IRS-1 (Sustrato 1 del receptor de la insulina), que se une a proteínas SH2 y desencadena una cascada de señalización: La PI3K activa fosforila fosfolípidos de membrana, como fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). La vía Fosfatidilinositol 3-quinasa participa fundamentalmente en el metabolismo de glucosa y lípidos [10, 136, 137]:

- Captación de glucosa: sobre todo en músculo y tejido adiposo, mediando la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y por la activación de PKC, entre otras (Figura 1.27).
- Glucogenogénesis: La inhibición de GSK3 por AKT favorece la activación de la glucógeno sintasa y el aumento de la síntesis de glucógeno. Un mecanismo paralelo inhibe la glucólisis, ya que ambos procesos no pueden producirse al mismo tiempo.
- Síntesis de ácidos grasos, una vez cubiertas las necesidades energéticas de la célula: fundamentalmente en hepatocitos (FAS) y, en menor medida, en adipocitos.
- Promueve la supervivencia celular y la síntesis proteica a través de dianas de activación/inhibición de AKT (proteínas de apoptosis como caspasas, factores de transcripción y quinasas). AKT2 es una serina treonina quinasa (PKB) que fosforila a una lista creciente de sustratos: glucógeno sintasa (como ya vimos), sintasa de óxido nítrico inducible, mTOR, caspasa 9...

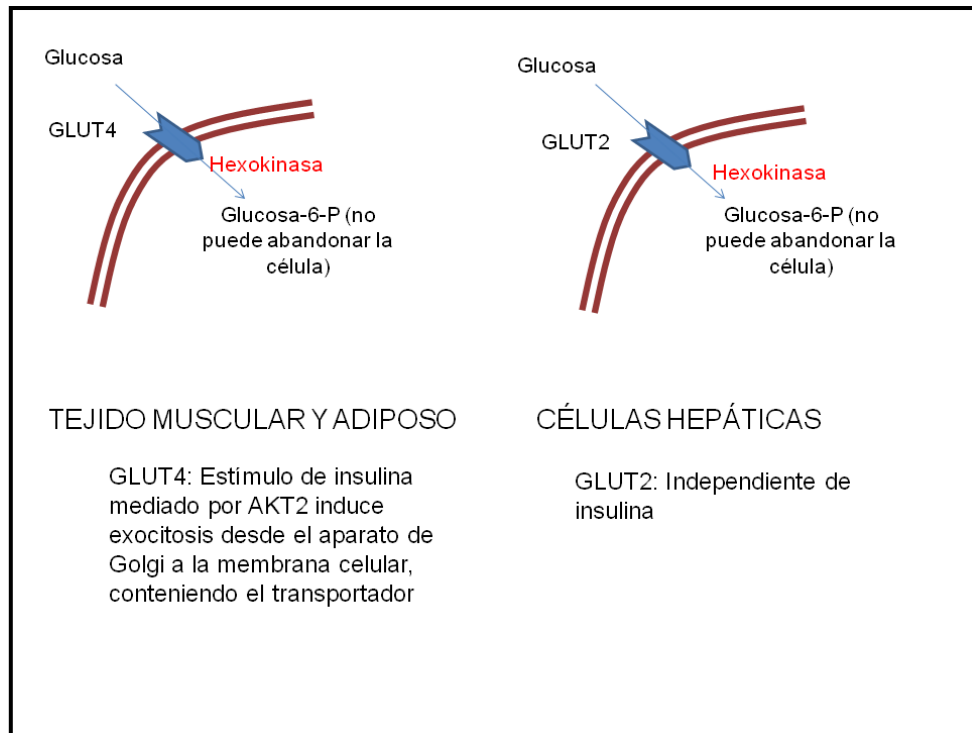


FIGURA 1.27: Los GLUT son cotransportadores sodio-glucosa. GLUT1: cerebro y eritrocitos. GLUT2: se expresa en células beta, hepatocitos, enterocitos y células tubulares renales. En las células beta y en los hepatocitos facilita la entrada de glucosa. Es muy sensible a los cambios en la glucemia, por lo que cuando ésta se incrementa estimula la producción de insulina por la célula beta y de glucógeno por el hepatocito. En el riñón se encarga de la reabsorción de glucosa, y en los enterocitos media su absorción. Los inhibidores GLUT2 se utilizan actualmente como fármacos antidiabéticos, por sus efectos glucosúricos. *GLUT4*: es la isoforma dependiente de insulina, en músculo y grasa. La grasa utiliza solo un 30% de la glucosa, sin embargo en pacientes obesos y genéticamente predispuestos a la diabetes, la expresión de *GLUT4* está marcadamente reducida en el tejido adiposo subcutáneo. [138].

En segundo lugar, la vía de las quinasas activadas por mitógenos (GRB2/RAS/MAPK) (*Figura 1.26*) participa fundamentalmente en la síntesis de proteínas y enzimas implicadas en el metabolismo. La fosforilación del receptor de la insulina promueve la formación del complejo Shc/Grb2/SOS, capaz de activar RAS y por lo tanto a las MAP quinasas. Éstas poseen una amplia gamma de sustratos, entre los que se incluyen factores de transcripción y otras quinasas, relacionados principalmente con la regulación de la expresión génica en tejidos sensibles a la insulina, pero no con el transporte de glucosa (SREBP, glucoquinasa, LPL, LIPE, ACC, inhibición de glucosa-6-fosfatasa, fructosa 1,6-bifosfatasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa...) [10, 73, 136].

La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) son parecidos en su estructura y en su función. IGF1 se produce fundamentalmente en el hígado, estimulada por la hormona de crecimiento (GH). Se une en tejidos diana a receptores IGF1R pero también al propio receptor de la insulina, ambos con actividad tirosina quinasa, y potentes activadores de la vía AKT: estímulo para el crecimiento celular e inhibición de la apoptosis [10, 139].

1.4 LIPOINFLAMACIÓN Y LIPOTOXICIDAD.

1.4.1 DEFINICIÓN Y CAUSAS

El tejido adiposo subcutáneo tiene la capacidad de expandirse mediante hipertrofia e hiperplasia, y acumular de forma segura el exceso de aporte energético en caso de sobreingesta. Como células, los adipocitos pueden alcanzar un tamaño “límite”, o hipertrofiarse hasta un “máximo permitido”. Como componentes de un tejido, su mayor o menor capacidad para reclutar precursores, determina la posibilidad de multiplicarse. El estado deseable sería aquel en el que la capacidad de hiperplasia evita alcanzar grados de hipertrofia que supongan una alteración funcional del entorno. De alguna manera la hipertrofia cambia o modifica la “comunicación tridimensional” entre las células, tiene efectos proinflamatorios, autoinmunes y profibróticos y emite el mensaje erróneo de que no es preciso reclutar más precursores. La presencia de un tejido adiposo visceral expandido y/o la incapacidad para el almacenaje en el tejido adiposo subcutáneo resultan en el acúmulo ectópico de grasa, así como en un estado inflamatorio que coincide con el silenciamiento de genes proadipogénicos.

Existen dos situaciones fundamentales que alteran el equilibrio de crecimiento y expansión adiposa. Por una parte, un exceso de ingesta tal que supere la capacidad de hiperplasia celular (obesidad) y, por otra, las propias lipodistrofias. En cualquiera de las dos situaciones, se va a producir un acúmulo tóxico de grasa en órganos “no adaptados” (como músculo o hígado) que ocasiona resistencia a la insulina. Un globo roto no puede llenarse de agua, y un globo con demasiada agua acaba por explotar, y mojarlo todo a su alrededor, modificando el medio (*Figura 1.28*).



FIGURA 1.28: Si se supera la capacidad de hipertrofia del adipocito, y no se produce la adecuada hiperplasia compensadora a partir de otros precursores, se genera una situación de inadaptación tisular, y por tanto lipotoxicidad.

En resumen, la lipoinflamación es la respuesta de un tejido adiposo inadaptado, que adquiere un patrón disfuncional de producción de adipocitoquinas. Éstas adipocitoquinas, sintetizadas tanto por adipocitos como por otras células inflamatorias, interfieren en las vías de señalización de la insulina, generando resistencia a su acción

Nos preguntaremos ¿por qué hasta un 30% de los obesos son metabólicamente sanos, mientras que un 30% de los no obesos presentan alteraciones metabólicas [140]? Se ha demostrado que los primeros poseen adipocitos más pequeños, mayores concentraciones de adiponectina y una menor respuesta inflamatoria. Por otra parte, familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo 2 tienen una mayor circunferencia de la cintura y un mayor diámetro adipocitario si se comparan con sujetos de igual IMC sin antecedentes familiares de DM2 [141]. Podemos decir entonces que la aparición de enfermedad metabólica viene determinada por la confluencia e interacción de dos factores fundamentales:

- 1) Extrínseco: exceso de ingesta, tipo de alimentación y gasto (ejercicio).
- 2) Intrínseco: tipo de adipocitos (hiperplasia/hipertrofia). Factores genéticos.

A mayor diámetro del adipocito: mayor ratio de lipólisis tanto basal como estimulada, mayor grado de inflamación mediada por Il-6, TNF alfa, PCR-us, mayor tendencia a la muerte celular (la necrosis adipocitaria se multiplica hasta por 30 en la obesidad) y silenciamiento de genes proadipogénicos [142-144].

1.4.2 RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina implica una respuesta biológica alterada a la acción de la hormona, sea endógena o exógena, y depende de múltiples factores: edad, peso y distribución corporal (obesidad central), etnia, fármacos, ejercicio físico, enfermedades concomitantes etc. Su constante relación con la DM2 ha sido demostrada mediante estudios prospectivos [145], aunque la enfermedad no suele manifestarse hasta que existe una alteración en la célula beta pancreática, para lo que habitualmente se requieren varios años. De hecho, el receptor IRS2 está implicado en el crecimiento y función de las células beta. El fallo en su señalización bloquea la producción de insulina, mientras por otra parte la alteración en IRS1 ocasiona resistencia periférica a la acción de la insulina [146].

La hipertrofia del adipocito es un factor prohipóxico, que promueve la infiltración por macrófagos (sobre todo del tipo M1, proinflamatorios) [147] y se asocia a una reducción en la producción de adipoquinas con perfil beneficioso [148]. El acúmulo ectópico de grasa activa vías metabólicas no oxidativas y apoptosis, con producción de sustancias lipotóxicas, como las ceramidas. De este modo, la grasa corporal y, en especial, la abdominal constituyen factores de riesgo claramente reconocidos para la resistencia a la insulina. La relación de la obesidad central no es solo más marcada, sino que además es independiente de la adiposidad total. Se pueden plantear múltiples hipótesis para intentar explicar este hecho, pero la causa exacta no se conoce, y probablemente confluyan varias:

-Mayor actividad lipolítica: debida a factores como la elevada presencia de receptores adrenérgicos, la resistencia a la acción antilipolítica de la insulina o el incremento de la actividad lipasa con eflujo de ácidos grasos libres a la circulación. Al respecto de esto último, la teoría de que la grasa visceral es más peligrosa porque drena los productos de la lipólisis directamente al hígado a través de la vena porta es discutible, ya que esta cesión hepática de NEFA es poca comparada con la contribución total del tejido adiposo subcutáneo [149]. Por último, la tendencia lipolítica en la grasa visceral se relaciona

también con una mayor actividad 11- β HSD1, que transforma la cortisona en cortisol activo. Éste tiene capacidad para potenciar la lipólisis y alterar el patrón de producción de adipoquinas.

-Menor capacidad hiperplásica.

-Peculiar perfil de producción de adipoquinas: mayor producción de interleucinas 6 y 8, PAII y VEGF, entre otros; reducción en la liberación de adiponectina y en la respuesta a PPAR γ , atracción de células inmunitarias...

Entre todas las moléculas que se han relacionado con resistencia a la insulina, se encuentran:

- **Ácidos grasos saturados/ácidos grasos libres:** Sus concentraciones en sangre no parecen ser superiores en obesos y diabéticos tipo 2, sino que ejercen sus acciones a nivel tisular. Se asocian a una reducción en el número de receptores para insulina y en su actividad quinasa (inhiben IRS1), con defectos en la expresión y función del cotransportador GLUT4. De hecho, se ha visto que en obesos la expresión de la proteína IRS1 puede reducirse de forma marcada. A nivel hepático bloquean la capacidad de los hepatocitos para degradar la insulina, con lo que aumenta la síntesis de triglicéridos y VLDL. En el páncreas promueven la producción de más insulina [150, 151]. Ver *Apartado 1.4.2.1.*
- **Triglicéridos:** Los triglicéridos intramiocelulares se correlacionan fuertemente con resistencia a la insulina y obesidad central, sin embargo también están presentes en atletas entrenados muy sensibles a la insulina. Esta discrepancia podría explicarse por el tipo concreto de lípido acumulado, y por el cociente DAG/LCACs (Long chain fatty acyl CoA). En general, el factor determinante en la resistencia a la insulina es la fracción lipídica compuesta por DAG, LCAC o ceramidas, más que la concentración de triglicéridos en si misma. Los diacilgliceroles intracelulares activan proteínas quinasas anómalas que interfieren con la señalización de la insulina. Existen diferentes tipos de ceramidas, cuya acumulación celular (sobre todo en hígado y músculo) se asocia a disfunción mitocondrial y a resistencia a la insulina con independencia del IMC. Además, pueden producir lipotoxicidad hipotalámica por alteración del plegamiento proteico (estrés de retículo), y reducción en los marcadores de tejido adiposo marrón (UCP1) [10, 152].
- **Interleucina 6:** es liberada por el músculo en respuesta al ejercicio, y se encarga de movilizar ácidos grasos libres y glucosa hepática para su utilización como fuente de energía. En el sedentarismo, el tejido adiposo se convierte también en fuente de Il-6. Su papel en la resistencia a la insulina no está del todo claro. Modula la señalización de la insulina (sobre todo en VAT), y promueve la gluconeogénesis y secreción de triglicéridos en el hígado [153].
- **Adipocyte fatty acid binding protein (AFABP, FABP4, o aP2 en ratones)** producida por adipocitos (sobre todo viscerales) y en menor medida por macrófagos. Estudios experimentales demuestran que el déficit de aP2 protege a los ratones contra la obesidad y la resistencia a la insulina [154].
- **Dipeptidil peptidasa IV (DPPIV):** Producida por adipocitos diferenciados, sobre todo viscerales. Reduce la fosforilación de AKT2 e inactiva a la incretina GLP1, que a su vez

promueve la síntesis de insulina y bloquea la de glucagón. Los inhibidores de la DPPIV y los análogos del GLP1 se utilizan actualmente como fármacos antidiabéticos [10, 155].

- **NFK beta, TNF alfa:** Liberadas por las células del sistema inmune. Interfieren en las vías de señalización de la insulina [10].
- **Fetulina A:** glucoproteína hepática, proinflamatoria (hepatoquina de unión a TLR4) [156].
- **Lipocalina 2, Resistina y otras adipoquinas:** ver apartado específico (1.2.4).
- **miARN:** Son ARN monocatenarios que modulan la traducción del ARN, y además constituyen eficientes elementos de comunicación entre la célula y el medio. De entre los miles de mARN, varios han sido relacionados con la obesidad (destaca el ARN800). De hecho, determinados patrones de miRNA pueden incluso llegar a predecir la ganancia ponderal [157, 158].
- **NR1P1/RIP140 (Nuclear receptor interacting protein 1):** En el músculo RIP140 estimula la glucólisis (fibras II, velocidad) y reprime la vía oxidativa mitocondrial (fibras I, oxidación). La cantidad de RIP140 se correlaciona inversamente con la de mitocondrias. Su sobreexpresión en ratones produce hipertrofia ventricular izquierda, y se ha asociado a esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) [159].

En la obesidad, el exceso de tejido adiposo visceral se asocia a una reducción en los niveles de adiponectina y a un incremento en la producción de ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias, como TNF α . Existe además una resistencia a la acción de la leptina, que no es capaz de emitir correctamente su mensaje de saciedad al sistema nervioso central. El resultado de todas estas alteraciones es la reducción en la oxidación de la grasa y el consiguiente exceso en intermediarios lipotóxicos como las ceramidas, además de la activación de vías inflamatorias y bloqueo en la señalización de la insulina.

Llegados a este punto, se nos plantea otra pregunta: ¿es la lipotoxicidad la responsable de la resistencia a la insulina, o es la resistencia a la insulina la responsable de la lipotoxicidad? Probablemente ambas opciones sean ciertas, y se superpongan en cierta medida.

ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y RESISTENCIA A LA INSULINA.

La elevación en la concentración de ácidos grasos libres (por ejemplo por aumento lipolítico a nivel visceral) es un factor predictor del paso de intolerancia a la glucosa a diabetes. Según el modelo alostérico de Randle (*Figura 1.29*), cuándo estos llegan en exceso a músculo e hígado, compiten con la captación muscular de glucosa.

El modelo de Randle plantea que el factor desencadenante de la insulinoresistencia sería la acumulación intracelular de lípidos. Los ácidos grasos libres acceden a la célula a través de CD36, y son transportados a la mitocondria mediante la lanzadera de carnitina (CPT1, Carnitina palmitil transferasa), para beta oxidarse y producir AcetilCoa y Citrato. Ambos productos en grandes cantidades inhiben a la Fosfo fructo quinasa (PFK1), a la Hexoquinasa (HK) y a la Piruvato deshidrogenasa (PDH), bloqueando la glucólisis (por competencia de sustrato).

El citrato derivado de la beta-oxidación se cataliza a la formación de MalonilCoA por la Acetil-CoA Carboxilasa (ACC). Los niveles de Malonil CoA son determinantes en el control de la CPT1, evitando el acceso de ácidos grasos a la matriz mitocondrial. Junto a un posible fallo primario en la función de la lanzadera de carnitina (sobre todo en el músculo, donde la oxidación de ácidos grasos tiene escasa relevancia), se podría justificar así la acumulación intracelular de lípidos [160].

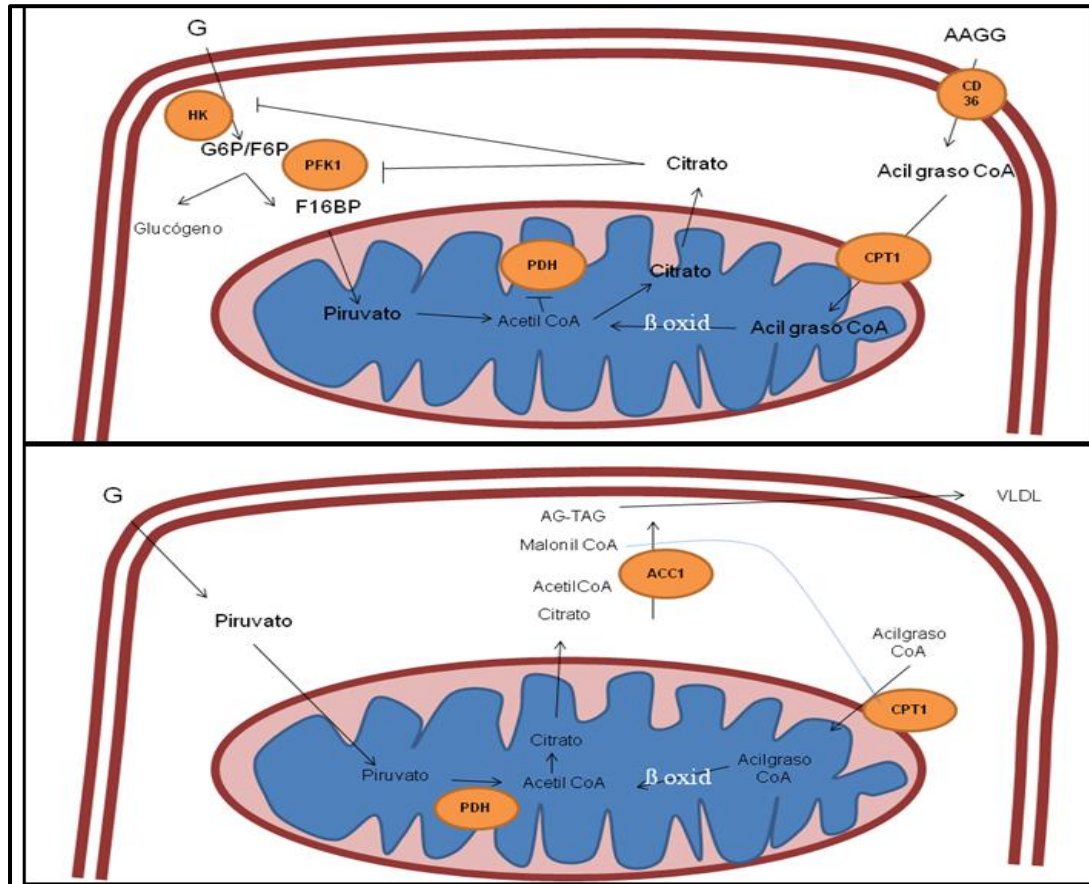


FIGURA 1.29: Modelo alostérico de Randle para explicar la resistencia a la insulina muscular tras la acumulación intracelular de ácidos grasos y regulación recíproca de la síntesis y degradación de ácidos grasos a través de la malonil Coa. G: Glucosa; HK: Hexoquinasa; G6P: Glucosa-6-fosfato; F6P: Fructosa-6-fosfato; PFK1: Fosfo-fructo quinasa; F16BP: Fructosa-1,6-bifosfato; PDH: Piruvato deshidrogenasa; Oxid: Oxidación; CoA: Coenzima A; CPT1: Lanzadera de carnitina; CD36: Translocasa de ácidos grasos; AAGG: Ácidos grasos; AG: Ácido graso; TAG: Triglicéridos; ACC1: : Acetil-CoA carboxilasa; VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. [160, 161].

La hipótesis de Randle se ha puesto sin embargo en entredicho a raíz de estudios más recientes. El incremento de ácidos grasos logrado mediante infusión de triglicéridos y heparina a individuos sanos ocasiona reducción de las concentraciones intracelulares de glucosa y glucosa-6-fosfato (determinado mediante resonancia nuclear magnética espectroscópica), de forma opuesta a lo que planteaba Randle. Se han observado resultados parecidos en pacientes diabéticos [161].

Algunos datos recientes apuntan a mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) como parte implicada en la resistencia a la insulina. Alteraciones en las vías efectoras de mTOR (ej. S6 kinasa) se asocian a protección contra la obesidad y la diabetes en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (Figuras 1.30, 1.31). S6 fosforila IRS1 inhibiendo la transducción de señales. La fosforilación mediada por proteínas tipo PKC de otros factores (como la PKC de la serina de la subunidad β del inhibidor de la KB quinasa, IKKB) se asocia a translocación nuclear de NF κ B y resistencia a la insulina mediada por ácidos grasos [162, 163].



FIGURA 1.30: La fosforilación del receptor de insulina y sus efectores por proteínas quinasas es activada por citoquinas, diacilglicéridos y ceramidas, ocasionando bloqueos en las vías de señalización y resistencia a la insulina.

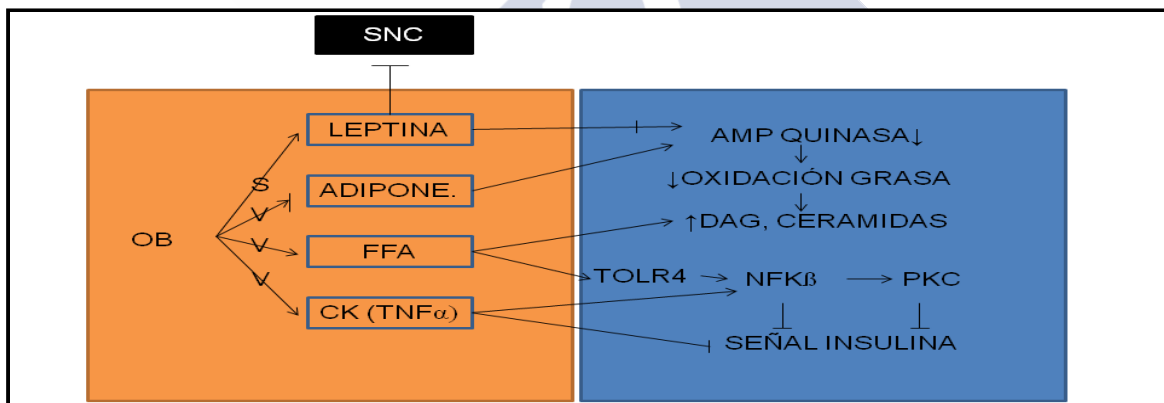


FIGURA 1.31: La obesidad (OB) visceral (V), a diferencia de la grasa subcutánea (S), se asocia a reducción en la producción de adiponectina, e incremento en la de ácidos grasos libres (FFA) y citoquinas (CK) proinflamatorias. Los ácidos FFA se asocian a su vez a incremento en la producción intracelular de diacilglicéridos (DAG) y ceramidas, a bloqueos postreceptor de la insulina e hiperactivación de la vía TOLR4, que recluta NF κ B y proteínas quinasas para exacerbar aún más la resistencia a la insulina. Por otra parte, en este contexto se produce disfuncionalidad en la actividad de la leptina, especialmente a nivel cerebral, alterándose el mecanismo de saciedad. SNC: Sistema nervioso central. Versionado de Lillioja S, *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993;329(27): 1988-92.* [142].

Por último, la concentración intramiocelular de di y triglicéridos es causa directa de resistencia a la insulina, y se relaciona con un desequilibrio oxidación/reesterificación de ácidos grasos a nivel intracelular y con alteraciones en la masa mitocondrial. En estados de obesidad, la lipólisis exacerbada ofrece al tejido muscular un superávit de ácidos grasos libres que favorece este estado [142].

1.4.3 LIPOTOXICIDAD Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) es a día de hoy la causa más frecuente de enfermedad crónica del hígado, asintomática en el 50-75% de los casos. Se caracteriza por la acumulación de grasa tisular, fundamentalmente triglicéridos, afectando a más del 5% de los hepatocitos, en ausencia de ingesta enólica. Puede evolucionar hacia esteatohepatitis (NASH), con presencia de infiltrado inflamatorio, balonización celular y fibrosis; e incluso cirrosis y hepatocarcinoma. Se considera una afectación leve aquella con un grado de esteatosis inferior al 30%, moderada entre el 30 y el 60% y grave por encima del 60% [164].

En el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina se asocia a acumulación citoplasmática de triglicéridos en los hepatocitos (*Figura 1.32*) y, por ende, a estrés oxidativo. Se cree que los ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis en adipocitos, más que los dietéticos, son los responsables de la esteatosis. Según la teoría del doble impacto, por un lado la resistencia a la insulina ocasionaría acúmulo de ácidos grasos y esteatosis simple, mientras que el factor adicional de estrés oxidativo superaría los mecanismos de defensa celular, disparando las vías proinflamatorias y apoptóticas que abocarían a la esteatohepatitis [165].

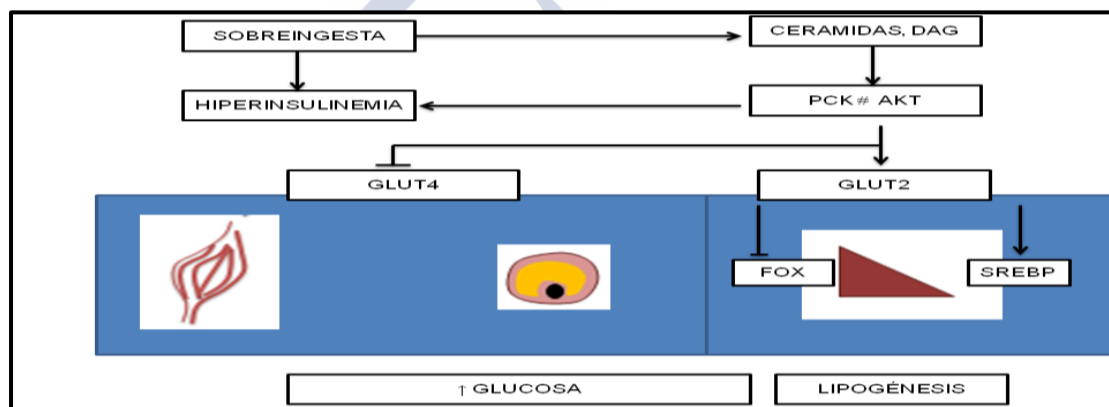


FIGURA 1.32: En los estados de resistencia a la insulina el bloqueo de *GLUT4* pero no de *GLUT2* produce hiperglucemia y favorece la lipogénesis hepática.

A diferencia de lo que ocurre en los varones, en las mujeres la prevalencia de NAFLD aumenta con la edad (pérdida del factor protector estrogénico en la menopausia), afectando a cerca de un 75% de las diabéticas y a un tercio de las diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico. La propia diabetes es considerada como un factor de riesgo independiente de fibrosis hepática [164].

Analíticamente se manifiesta por la elevación en las transaminasas (con una ratio GPT/GOT superior a 1) [10]. Se han propuesto diferentes escores [166] para afinar la probabilidad diagnóstica, como el de Ratzin et al en el año 2000 (IMC superior a 28, edad superior a 50 años, elevación de GOT dos veces por encima de su valor normal, triglicéridos superiores a 150 mg/dL); el de Bart para fibrosis (IMC superior a 28, diabetes, GPT/GOT superior a 0.8); o la fórmula de Williams ($0.042 + \text{GPT} + 0.095 + \text{INS} - 4.246$); con una sensibilidad del 75% para un punto de corte de 0.806).

Los ultrasonidos, la resonancia magnética y la tomografía computarizada tienen grados de especificidad y sensibilidad similares para el diagnóstico de NAFLD, mientras que el diagnóstico de NASH exige biopsia [10 731

1.4.4 EL SÍNDROME METABÓLICO

En el abordaje del síndrome metabólico quizás lo más complicado sea establecer una definición, saber exactamente de qué estamos hablando. Buena cuenta de ello da el hecho de los múltiples nombres que ha recibido a lo largo de los últimos 20 años: Síndrome X, el cuarteto de la muerte, síndrome plurimetabólico, síndrome cardio- metabólico, síndrome de insulinoresistencia, síndrome de Reaven... En general, el término hace referencia simplemente a la asociación de una serie de factores de riesgo y/o enfermedades que incrementan la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular. La polémica parte de las discrepancias a la hora de establecer cuales son estos factores de riesgo y enfermedades. En la actualidad, los criterios más aceptados son los de la IDF (International Diabetes Federation) y los del NCEP (National Cholesterol Education Program) [10, 167]:

- **IDF (International Diabetes Federation):** Obesidad central (según valores específicos para cada etnia) y al menos dos de los siguientes (o tratamiento para los mismos): hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), bajos niveles de HDL (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), hipertensión (PAS ≥ 130 o PAD ≥ 85 mmHg), hiperglucemia (en ayunas ≥ 100 mg/dL o diabetes diagnosticada).
- **NCEP - ATTP III (The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III):** presencia de tres o más de los factores enumerados (o tratamiento para los mismos): glucemia basal elevada ($100 \geq$ mg/dL), hipertensión (PAS ≥ 130 o PAD ≥ 85 mmHg), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), hipoalfalipoproteinemia (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), obesidad abdominal (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).
- **OMS (Organización Mundial de la Salud):** Diabetes, glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina y al menos dos de los siguientes: Tensión arterial elevada ($\geq 140/90$ mmHg), dislipemia (≥ 150 mg/dL y HDL < 35 mg/dL en hombres y < 40 mg/dL en mujeres), obesidad central (WHR > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres, o IMC > 30), microalbuminuria (ratio albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g o ratio ≥ 20 μ g/min).

Lo que está claro es que todos los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico, sean cuales fueren los criterios escogidos, presentan como factor común la resistencia a la insulina. El aumento en la concentración de ácidos grasos libres procedentes de la ingesta y del hígado se vehiculiza a la formación de triglicéridos. A través de la CETP (Cholesteryl ester transfer protein) las partículas HDL2 alfa ceden ésteres de colesterol a VLDL y quilomicrones, y reciben de éstos triglicéridos para transformarse en partículas HDL2 beta. Se aumenta así el catabolismo hepático de HDL, mientras las VLDL se transforman en partículas pequeñas, densas y aterogénicas (LDL, IDL) a través de la lipasa hepática [73].

El 80% de los pacientes diabéticos fallece por enfermedad cardiovascular, siendo las mujeres especialmente vulnerables. En el contexto del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina no se asocia sólo a hiperglucemia y perfil lipídico aterogénico, sino que además confluyen otros como: alteración de la respuesta vasodilatadora normal de la insulina por reducción en la producción de óxido nítrico, activación del sistema nervioso simpático y reabsorción de agua y sal en los riñones mediados por insulina o alteración en los factores de la coagulación y de la fibrinólisis (*Figura 1.33*), entre otros [10].

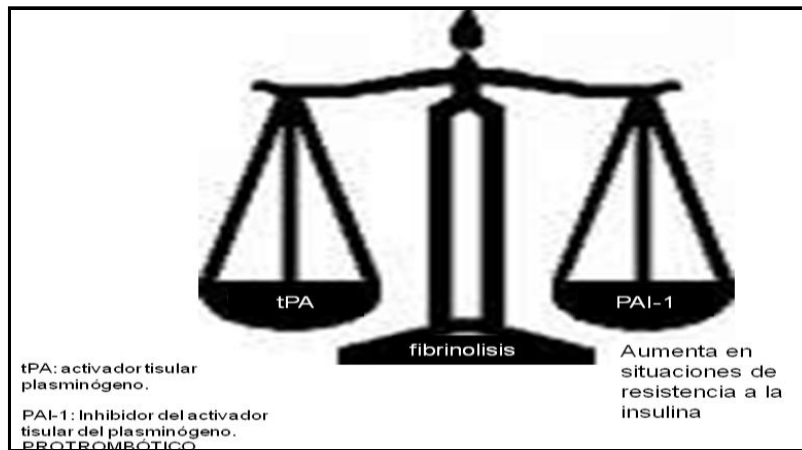


FIGURA 1.33: La insulina aumenta la expresión de PAI1 en hepatocitos, células endoteliales y tejido adiposo abdominal, generando un estado protrombótico.

1.4.5 EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO.

El síndrome del ovario poliquístico (PCOS) [168-172] constituye un peculiar contexto de resistencia a la insulina. Es un trastorno de inicio peripuberal y evolución crónica, que afecta en nuestro medio a un 7% de las mujeres en edad fértil, y hasta a un 28% en el subgrupo de obesidad. Se caracteriza fundamentalmente por resistencia a la insulina e hiperandrogenismo. Según los criterios de la AES 2007, el diagnóstico se establece con la presencia de hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) y disfunción ovulatoria (oligoanovulación y/o poliquistosis ovárica valorada mediante ecografía). Constituye una situación de riesgo cardiovascular aumentado y un modelo ideal para ilustrar la interrelación distribución corporal-acción hormonal.

La biosíntesis y secreción incrementadas de andrógenos es un fenotipo estable en las células tecaes de mujeres con PCOS, potenciado por la insulina. Ésta actúa en sinergia con la LH sobre la gónada y con la ACTH sobre la adrenal, además de aumentar la sensibilidad a la FSH y promover la formación de quistes ováricos. Cualquier situación clínica que curse con hiperinsulinemia puede ser un gatillo para el desarrollo de PCOS en mujeres predispuestas. Por ejemplo: la obesidad central, en la que además el metabolismo local de hormonas esteroideas y la producción de adipoquinas amplifica los efectos (ej. TNFA).

Análisis genómicos y proteómicos recientes sobre el tejido adiposo visceral de mujeres con PCOS han detectado diferentes patrones de expresión comparando con mujeres sin hiperandrogenismo [171]. Entonces... ¿qué ocurre antes: la resistencia a la insulina o el exceso de producción de andrógenos? Lo cierto es que la obesidad no es universal en todas las pacientes con PCOS, ni todas las obesas presentan PCOS (hasta la mitad de las obesas mórbidas). Esto nos conduce a pensar que la alteración esteroidogénica inicial (por un fenotipo enzimático dado a nivel ovárico) es un pre-requisito, que se enciende o se acentúa en caso de hiperinsulinemia. A su vez, la propia alteración esteroidogénica se asocia a resistencia a la insulina, y facilita la ganancia de peso.

En las pacientes delgadas la alteración “primaria” en el ovario sería más grave porque se manifiesta clínicamente sin necesidad de ganancia ponderal. En las otras se precisa el empujón de la obesidad abdominal, y lo que es más importante, el fenotipo revierte al perder peso.

1.5 LAMINA Y ENVOLTURA NUCLEAR

De entre todas las proteínas relacionadas con las lipodistrofias, mención aparte merecen por un lado la lamina, y por otro la seipina (ver *Apartado 1.6*), a las que se dedican epígrafes específicos en esta tesis: mutaciones afectando a lamina A/C ocasionan la lipodistrofia parcial familiar de causa conocida más frecuente (síndrome de Dunnigan), mientras aquellas en seipina se han asociado a la lipodistrofia congénita generalizada tipo 2. El conocimiento de ambas proteínas es amplio en la actualidad. Además, las diferentes entidades relacionadas con su disfuncionalidad constituyen interesantes modelos para el estudio del metabolismo lipídico, tanto normal como patológico.



1.5.1 DEFINICIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS LAMINAS

Las laminas son filamentos intermedios del grupo V con un peso molecular de 60-70 Kdal [173, 174]. Constituyen el principal componente del entramado reticular que recubre la cara interna de la membrana nuclear (lámina nuclear). Tres locus genéticos codifican para siete laminas diferentes: **Gen LMNA (Cr 1q22, NC_000001.11)**: constituido por 12 exones, los cuales tras splicing alternativo dan lugar a las laminas de tipo A (70 kDa), C (65 kDa), AΔ10' (ausencia del exón 10) y C2 (germline). **Gen LMNB1 (Cr 5q23.2, NC_000005.10)**: constituido por 11 exones, que codifican para la lamina B1 (67 kDa). **Gen LMNB2 (Cr 19p13.3, NC_000019.10)**: constituido por 12 exones, los cuales tras splicing alternativo dan lugar a las laminas tipo B2 (67 kDa) y B3.

La lamina B2 se expresa constitutivamente en todas las células, y la B3 en espermátides [175-179]. Las laminas A y C se expresan de forma similar en la mayoría de los tejidos, salvo en el sistema nervioso central, donde la isoforma C abunda en el cerebro, mientras la isoforma A y su precursor (prelamina A) se expresan en las células endoteliales y meníngeas, pero no en las neuronas. Los niveles de prelamina A son elevados en los tejidos periféricos pero muy bajos en el cerebro. Esto último no parece deberse al splicing alternativo, ya que permanecen igualmente bajos en ratones silenciados para lamina C. De forma muy interesante, se ha visto que la expresión de prelamina A, pero no la de lamina C, es inhibida por un tipo concreto de micro ARN específico de cerebro: el miR-9 [180].

Las laminas dimerizan entre si mediante uniones coiled-coil, y se van ensamblando en asociaciones cada vez más complejas hasta constituir tetrámeros y estructuras paracristalinas de tipo protofilamento. Las A y B suponen los principales componentes de la lámina, y a su vez las B son esenciales para la supervivencia y la integridad celular. Las ratios de expresión de las diferentes laminas y el modo en que interaccionan varían marcadamente en función del tipo de célula.

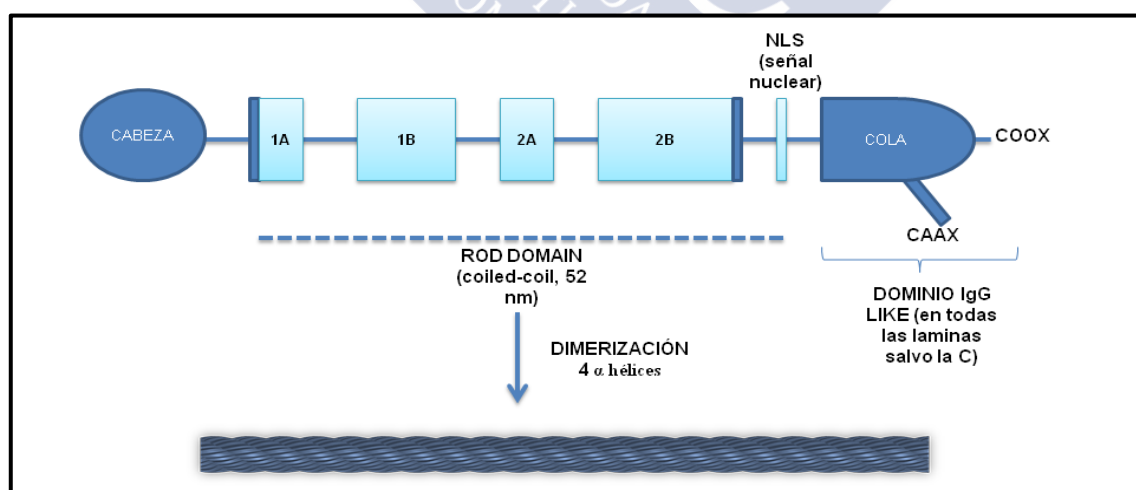


FIGURA 1.34: Estructura de las laminas.

Estructuralmente las laminas constan de: cabeza N terminal, cuerpo de dimerización (compuesto por cuatro alfa hélices), señal de localización nuclear (NLS) y extremo globular COOH o cola IgG like (Figura 1.34). Las A son idénticas a las C excepto por una secuencia específica C-t, que abarca del aminoácido 566 al 664 (exones 11, 12 y parte del 10) e incluye la

estructura –CaaX. CaaX es necesaria para la eficiente integración en la membrana nuclear, y se une al dominio de señalización nuclear NLS formando un core altamente hidrofóbico. Dos zonas participan en la unión al ADN, NLS y otra con gran carga positiva centrada alrededor del aminoácido 482. A su vez, las interacciones proteína-proteína acontecen en las porciones altamente positivas: COOH terminal y dominio globular N-t [181-187].

Aparte de en la zona interna de la membrana nuclear, pequeñas cantidades de lamina A se encuentran en otras zonas del núcleo (agregados nucleoplasmáticos), donde podrían ejercer funciones específicas, como participar en la elongación del ADN.

El correcto procesamiento de las laminas de tipo A (*Figura 1.35*) es esencial para la prevención de una serie de patologías, entre las que se encuentran las lipodistrofias y los síndromes de envejecimiento prematuro. El dominio CaaX está presente en todas las laminas salvo las C. Consta de una cisteína (posición 661), dos aminoácidos alifáticos y otro cualquiera –COOH terminal. Actúa como diana para las modificaciones de metilación y farnesilación. La farnesilación C-t permite la localización de las laminas A y B en la membrana nuclear [188-193].

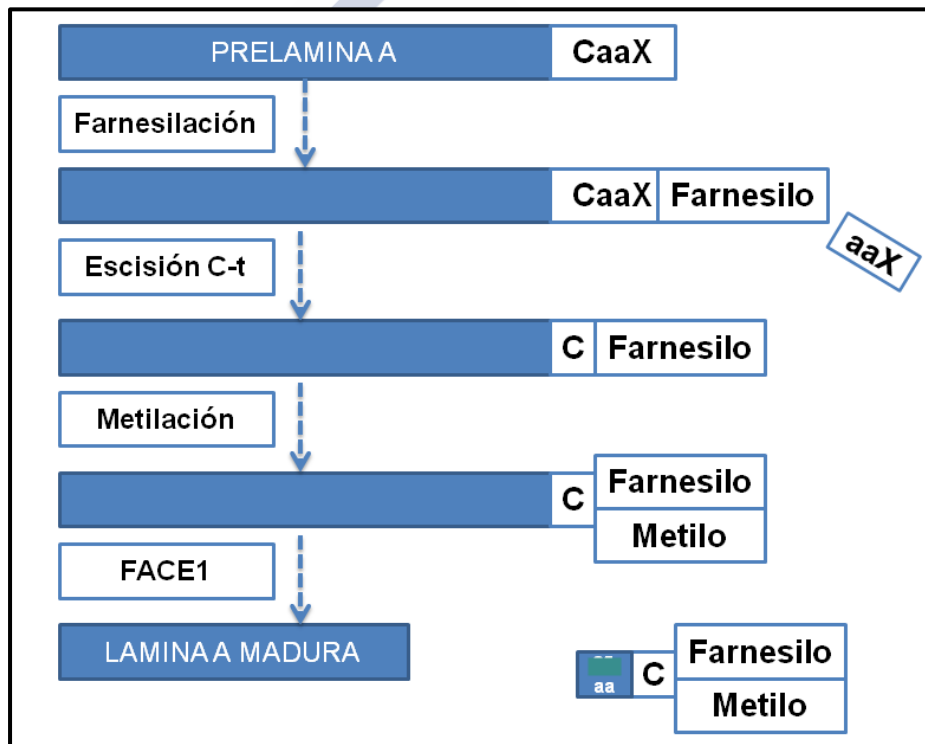


FIGURA 1.35: Procesamiento de las laminas A. El gen *LMNA* codifica para la lamina C y la prelamina A. La lamina A madura se forma a partir de la prelamina A, la cual sufre 4 modificaciones post-traducción: farnesilación C-terminal en un residuo de cisteína, liberación de los últimos 3 aminoácidos C-t de la proteína, metilación de la cisteína farnesilada y, finalmente, escisión endoproteolítica de 15 aminoácidos C-t (incluyendo los grupos metilo y farnesilo). En resumen, la prelamina A es farnesilada y metilada, y posteriormente procesada por la endoproteasa ZMPSTE24 o FACE1, dando lugar a la lamina madura. aa: aminoácidos.

1.5.2 FUNCIONES DE LAS LAMINAS

Las laminas B son esenciales para la replicación del ADN y la viabilidad celular, además de condicionar el posicionamiento de las A. En cuanto éstas últimas, aunque su alteración es compatible con la vida, origina una serie de patologías de especial relevancia y gravedad. Dentro de las funciones que se le atribuyen encontramos [48, 192, 194-204]:

- Mantener la estructura nuclear: sobre todo en aquellas células sometidas a carga mecánica.
- Probable participación en la organización del citoesqueleto.
- Organización de la cromatina periférica y participación en el ciclo celular: las laminas confieren estabilidad a los centros de replicación del ADN, participan en su elongación y disponen de secuencias de reconocimiento para ciclinas. Tras la fosforilación de estas secuencias, sus filamentos se “desmontan”, para volver a ensamblarse al final de la mitosis gracias a la acción de PKA, que recluta PPA (Proteín phosphatase 1).
- Participación en la apoptosis como sustrato para las caspasas (destaca caspasa 6).
- Importantes acciones regulando la diferenciación de células madre.
- La alteración en la organización normal de las laminas inhibe ARN Pol II (importante rol en la adipogénesis, por regulación negativa de la señalización WNT/B-Catenina).
- Anclas de unión para NETs y posicionamiento de NPC (ver *Apartado 1.5.3*).
- Regulación de la transcripción y del silenciamiento de genes: por unión a factores como SREBP1, pRB o CFOS. Se cree que es necesario que SREBP1 se una a lamina A para introducirse en el núcleo y/o para facilitar su localización en el nucleoplasma. En la enfermedad de Dunnigan por mutación en LMNA, de hecho, la expresión de SREBP1c se reduce hasta en un 25-45%.
- Modulación de la función de TGFBI en la producción de colágeno.

1.5.3 RELACIONES DE LAS LAMINAS

En continuum con el citoesqueleto y asociada a otras estructuras moleculares [192], la lámina nuclear es un centro de mensajería clave para la organización y distribución de la información en la célula. Las laminas se encuentran unidas, de forma permanente o transitoria, a:

- Histonas y proteínas de interacción con la cromatina.
- Unión directa al ADN.
- Factores de transcripción.
- Proteínas de envuelta nuclear (NETs) y complejos NPC (Nuclear pore complexes).
- Microtúbulos.
- Filamentos intermedios citoplasmáticos: vía NPC.

NPC (NUCLEAR PORE COMPLEXES):

Los complejos de poro nuclear [205] están formados por proteínas específicas y lípidos de membrana. Se sitúan en continuidad con el retículo endoplasmático, y está demostrada su asociación a laminas A/B, emerina y actina. Su número y características varían en función del tipo de célula.

PROTEÍNAS DE ENVUELTA NUCLEAR CON DOMINIO LEM DE UNIÓN A BAF [193, 206-209]

El dominio LEM, formado por 45 aminoácidos, es común a una serie de proteínas de la envuelta nuclear, como Emerina, LAP2 o MAN1, y permite su unión al factor BAF (Barrier to autointegration factor). BAF media las interacciones lamina-cromatina durante la interfase, y se va desplazando entre los compartimentos celulares (nucleoplasma, membrana nuclear, citoplasma) a lo largo del ciclo celular. Interacciona también con prelamina A.

La **emerina** consta de un dominio transmembrana y otro LEM de unión a BAF. Los procesos de fosforilación (PK1) y defosforilación (PP1) en la misma integran las señales nucleares y la función del músculo esquelético. Se une preferiblemente a laminas C, a actina y a espectrina.

MAN1 es un péptido relacionado con TGFB, cuya alteración ocasiona defectos en la mineralización ósea. Se une a laminas A y a emerina, y es esencial para el proceso de división celular. Se ha visto que la lamina A madura, MAN1 y emerina modulan negativamente la cantidad de reguladores de la transcripción translocados.

Las formas con dominio transmembrana de LAP (Lamina associated polypeptide) interactúan con las laminas B y son esenciales para la supervivencia. Aquellas que carecen de este dominio transmembrana se asocian a laminas A, a las cuales relocalizan desde el nucleoplasma a la envoltura nuclear, afectando a la función de pRb. Mutaciones en *LAP2a* en ratones (análogo humano *TMPO*) producen una ineficiente parada del ciclo celular, y se asocian a miocardiopatía dilatada.

OTRAS PROTEÍNAS DE ENVUELTA NUCLEAR: SUN Y NESPRINAS [193, 210]

Las Nesprinas son proteínas de gran tamaño (incluso más de 800 kDa), que actúan como “linkers” entre la envuelta nuclear y el citoesqueleto, por mediación de otro grupo de proteínas conocidas como SUN. Las nesprinas se unen a actina, lamina A, lamina C y emerina.

OTRAS PROTEÍNAS DE ENVUELTA NUCLEAR: LBR [193]

LBR se une a lamina B regulando la compactación de la cromatina y la morfología nuclear durante el ciclo y la diferenciación celular. Es esencial para la vida.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN Y CO-REGULADORES DE LA TRANSCRIPCIÓN: C-Fos, SREBP, pRB...

Tanto las laminas tipo A como LAP modulan la expresión, localización y fosforilación de pRb, y por lo tanto la salida del ciclo celular [193].

OTRAS [193]:

Interacción con quinasas (depolimerización en mitosis), ciclinas, ZMPSTE24, Matrin3 (regulador de expresión génica y ancla cromosómica), torsina (movimiento nuclear), desmina (unión sarcómero-cromatina a través de la lamina), vimentina, plectina..... El dominio C terminal específico de lamina A actúa como un sitio de unión para la actina, y ambas en conjunción están implicadas en la organización de la cromatina nuclear y en la expresión de genes.

1.5.4 LAMINOPATÍAS

Las laminopatías [192, 193, 211] son trastornos genéticos que cursan con alteración en las láminas, y que se incluyen dentro del grupo más amplio de las enfermedades de la envoltura nuclear (*Tabla 1.8*). Se han descrito más de 200 mutaciones responsables, muy heterogéneas en cuanto a sus manifestaciones clínicas, no siendo raros los síndromes de solapamiento. Afectan fundamentalmente a tejidos de origen mesenquimal (grasa, músculo, hueso), y algunas al sistema nervioso. Las mutaciones causantes de miopatía se distribuyen todo a lo largo del gen *LMNA*, por lo que son las más habituales (60% de las laminopatías). Por su parte, el 75% de las mutaciones responsables de FPLD2 están en el dominio IgG like (ver *Apartado 1.7*). La localización de la mutación a lo largo del gen condiciona el fenotipo, y la penetrancia es variable [212-215].

Diferentes estudios indican que la patogenia en estas entidades parece partir no tanto de la ausencia de lamina A, como de la acción tóxica por acumulación de sus precursores. Se han planteado varias hipótesis para explicarlas [192]: estructural, cambios en la expresión génica, alteración en la proliferación/diferenciación celular y efecto tóxico.

- TEORÍA ESTRUCTURAL: Se afectarían especialmente aquellas células sometidas a carga mecánica, como el músculo estriado o los cardiomiocitos. La fragilidad en la lámina nuclear promovería la muerte celular mediada por NF κ B [194, 200, 201].
- TEORÍA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA: Por alteración en factores de transcripción como SREBP1C, que al ser secuestrado por la prelamina A no podría activar a PPARG, bloqueando la adipogénesis [216].
- TEORÍA DE LAS ALTERACIONES EN LA DIFERENCIACIÓN/PROLIFERACIÓN CELULAR: La organización de la lamina es importante en la diferenciación de MSC, mediando por ejemplo el secuestro de pRB dependiente de ciclina D [217].
- TOXICIDAD DE PRELAMINA A: La acumulación de formas parcialmente procesadas de lamina A es citotóxica, promoviendo la senescencia mediada por p53. La prelamina A que no puede ser farnesilada se acumula en agregados nucleares y no interfiere con las laminas normales. Sin embargo la que permanece farnesilada (ej. Progerina) impide la polimerización de las formas normales y da lugar a la aparición de pequeñas hendiduras y herniaciones en la envoltura nuclear, a la que permanece anclada. Es interesante recordar que alguna pequeña cantidad de prelamina A farnesilada se acumula en las células de individuos sanos con el envejecimiento [191, 204, 212, 218, 219].

El estigma fundamental en las laminopatías es la aparición de herniaciones y hendiduras, pero también fracturas, en la membrana nuclear. A través de estas fracturas pueden

trasladarse al citoplasma cuerpos de inclusión (PML nuclear body). Los PML son grandes complejos multiproteicos con diversas funciones, que atraviesan la membrana nuclear durante la mitosis, en mayor cuantía cuanto más severa sea la alteración en lamina. Probablemente su cuantificación esté infraestimada, debido a la degradación citoplasmática y a que las roturas de la membrana son transitorias (pueden durar solo unos minutos) [220].

LAMINOPATÍAS	
	MIM
Cardiomiopatía dilatada 1A	<u>115200</u>
Charcot-Marie-Tooth 2B1	<u>605588</u>
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss 2	<u>616516</u>
Síndrome corazón-mano, tipo esloveno	<u>610140</u>
Progeria de Hutchinson Gilford	<u>176670</u>
Lipodistrofia Parcial Familiar 2	<u>151660</u>
Síndrome de Malouf	<u>212112</u>
Displasia mandíbulo-acral tipo A	<u>248370</u>
Distrofia muscular de cinturas 1b	<u>159001</u>
Dermopatía restrictiva	<u>275210</u>

TABLA 1.8: Diferentes formas de laminopatías conocidas [73].

Las laminopatías de la grasa o metabólicas y del envejecimiento serán más profundamente abordadas con posterioridad (*Apartado 1.7*). Con respecto a las laminopatías de músculo y nervio, exceden los objetivos del presente trabajo de tesis, aunque me he permitido algunas puntualizaciones:

LAMINOPATÍAS DEL MÚSCULO

Síndrome de Emery Dreifuss: El síndrome de Emery Dreifuss (EMD) se produce por mutaciones en *LMNA* o en genes de proteínas asociadas, como la Emerina. Cursa con contracturas precoces, debilidad muscular húmero-peroneal progresiva sin elevación de CK y miocardiopatía con bloqueos en la conducción. La conducción nerviosa es normal. Se clasifica según el tipo de mutación causal en 7 subtipos diferentes [73, 221].

Miocardiopatía dilatada (DCM) hereditaria y otras alteraciones cardíacas: En la miocardiopatía dilatada la expansión de las cavidades cardíacas reduce su fracción de eyección durante la sístole, lo cual provoca hipoperfusión tisular y a acúmulo retrógrado de líquidos, con insuficiencia respiratoria y edematización. Se produce por múltiples causas, desde la ingesta excesiva de alcohol y otros tóxicos a la hipertensión sistémica no controlada, pasando por procesos isquémicos, infecciosos y causas genéticas. Estas últimas suponen aproximadamente el 35% de los casos, y la mayoría de ellas concurren con alteraciones en la conducción (DCM), e incluso muerte súbita. Mutaciones en *LMNA* son responsables de la forma DCM1A, autosómica dominante, no asociada a patología en otros tipos musculares diferentes del cardíaco. Existe una asociación de miocardiopatía dilatada con hipogonadismo hipergonadotrofo y enfermedad metabólica, conocida como síndrome de Malouf, que ha sido

descrito en unas 20 familias hasta la fecha. En varias de estas familias se hallaron mutaciones en *LMNA*: dos hermanas con fallo ovárico, miocardiopatía dilatada y además (y especialmente interesante) aspecto progeroide [73, 222-224].

Distrofia de cinturas: son un grupo heterogéneo de miopatías caracterizadas por debilidad proximal. Entre ellas, la forma 1b (LGMD1b) se debe a mutaciones en *LMNA*, y se transmite de forma autosómica dominante. Al igual que ocurre en el síndrome de Emery Dreifuss, en esta entidad concurren alteraciones en la conducción cardíaca, y alteraciones morfológicas nucleares típicas de las laminopatías [73].

LAMINOPATÍAS DEL NERVIIO

El síndrome de Charcot-Marie-Tooth (CMT) [73] incluye a una serie de neuropatías sensitivo motoras de origen genético. Se clasifican en dos formas principales:

- Tipo 1: desmielinizantes. Reducción moderada de la conducción nerviosa.
- Tipo 2: forma axonal. Leve reducción de la conducción nerviosa. El subtipo CMT2B1 se debe a mutaciones autosómicas recesivas en *LMNA*. Los pacientes presentan fenotipos variables desde la segunda década de vida, con arreflexia, debilidad muscular distal simétrica y en ocasiones pies cavos [225].



1.6 SEIPINA

La seipina, codificada por el gen *BSCL2* (11 exones, Cr11q, NC_000011.10), es una proteína que en humanos forma homooligómeros de 12 unidades. Se localiza en la membrana del retículo endoplásmico y se asocia a otros péptidos como Perilipin 1. Consta de una secuencia de glicosilación orientada hacia el lumen endoplásmico, un par de dominios transmembrana, y dos extremos C y T terminales en el citoplasma [226-228] (Figura 1.36).

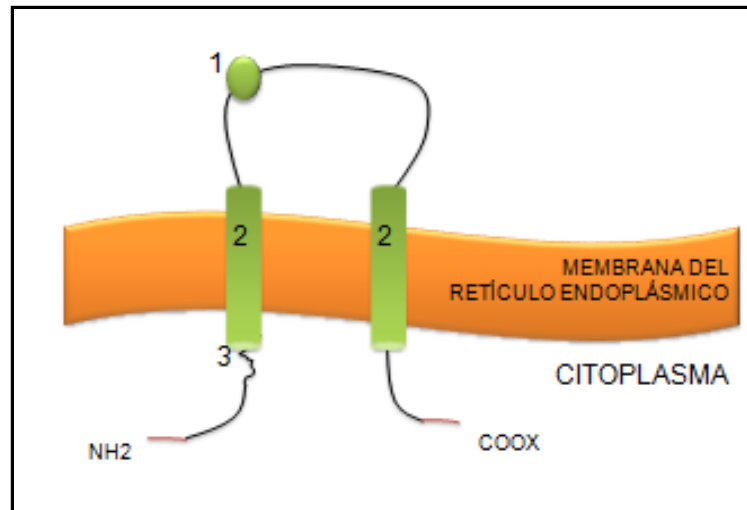


FIGURA 1.36: Esquema estructural de la seipina, 1) lazo intraluminal altamente conservado con una secuencia de glicosilación. 2) dominios transmembrana. 3) extremos terminales citoplásmicos. Versionado de Lundin C, Nordström R, Wagner K, Windpassinger C, Andersson H, von Heijne G, et al. *Membrane topology of the human seipin protein. FEBS Lett.* 2006;580(9):2281-4 [227].

Existen múltiples transcritos de la seipina, que no presentan homología con otros péptidos, y se expresan en las neuronas corticales y espinales motoras, en el lóbulo anterior de la hipófisis, en las espermátides y en la grasa [229-231]. En condiciones normales, el gen *BSCL2* codifica principalmente para tres transcritos de 462 (*BSCL2-03*), 398 (*BSCL2-04/06*, primero en descubrirse) y 287 (*BSCL2-08*) aminoácidos. *BSCL2-03* es idéntico a *BSCL2-04/06* salvo por una secuencia de 64 aminoácidos N-terminales codificados por el exón 1. El transcrito corto (*BSCL2-08*) se produce por desaparición del exón 7 con cambio en el marco de lectura, y por tanto difiere absolutamente de los otros dos desde el exón 6 al 11 [232, 233].

Si bien sus funciones no han sido completamente elucidadas, la seipina interviene en procesos de neurotransmisión, fertilidad, adipogénesis y lipogénesis [231, 234-239]. De este modo, mutaciones homocigotas sin sentido en *BSCL2* ocasionan la lipodistrofia congénita generalizada tipo 2 [226], mientras otras heterocigotas, también sin sentido, causan enfermedad de motoneurona pero no lipodistrofia [240].

La seipina probablemente tenga un papel relevante en la diferenciación terminal del adipocito, y a través de su extremo C-terminal podría ejercer funciones específicas de tejido [241]: promueve la acumulación de lípidos en el adiposo mientras que ejerce efectos opuestos en el hígado, y su expresión en seres humanos es superior a nivel del sistema nervioso central [226, 232]. En cuanto al control de la seipina sobre las gotas lipídicas parece relacionarse con la formación de homooligómeros, la propia regulación de la lipogénesis y la acomodación de

dichas gotas al citoplasma a través de 14-3-3 β , una proteína de andamiaje que recluta Cofilin1, que a su vez rompe los filamentos citoplasmáticos de actina [242].

De forma interesante, la seipina consta de dominios de unión a lipina 1 (fosfatasa del ácido fosfatídico) y a AGPAT2, determinando de algún modo la síntesis de triglicéridos y glicerofosfolípidos. La lipodistrofia en el síndrome de Berardinelli Seip tipo 2 ocurre por disrupción en la adipogénesis, y porque los dodecámeros de seipina podrían impedir la evaginación de la gota lipídica en su interfase con el retículo endoplásmico [243].

El restablecimiento adipogénico parcial tras añadir pioglitazona a líneas 3T3-L1 BSCL2-/- orientó hacia una posible intervención de seipina sobre PPAR γ . Posteriormente se comprobó que la unión estable e irreversible seipina-AGPAT2 aumenta considerablemente la acumulación nuclear de PPAR γ en estadios iniciales de la adipogénesis, y que a su vez existe una asociación directa entre dodecámeros de seipina y monómeros de lipina 1. Se forma así un complejo multiproteico, probablemente siguiendo una distribución selectiva, que activa la adipogénesis a través de la acumulación nuclear de PPAR γ . Por otro lado la triple interacción optimiza el aporte para lipina 1 del ácido fosfatídico producido por AGPAT2, que en ausencia de seipina se acumula [241-243]. En resumen, seipina, AGPAT2 y lipina1 conforman una cadena de producción ordenada de triglicéridos, dirigiéndolos hacia la gota lipídica y evitando el acúmulo de productos intermedios.

En cuanto al sistema nervioso, la seipina regularía la excitación sináptica al modular el nivel de receptores AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) [238] y el acoplamiento de vesículas sinápticas [244]. Por último, la seipina podría influir en el desarrollo normal del sistema nervioso central, como sugieren los estudios de Höttä-Vuori et al. (2013) en pez zebra [245].

La encefalopatía de Celia o PELD (Progressive encephalopathy with/without lipodystrophy or Celia's encephalopathy, MIM #615924), descrita por nuestro grupo, es una enfermedad neurodegenerativa letal, debida a la mutación c.985 C>T en BSCL2. Esta mutación genera un cambio del marco de lectura, con *skipping* del exón 7, dando lugar a la seipina Celia, similar al transcrito BSCL2-08 [232]. Los pacientes afectados son saludables al nacimiento, pero presentan regresión psicomotriz evidente a partir de los tres años de edad, espasticidad con tetraparesia a los cinco o seis y muerte prematura antes de los diez. Se han descrito seis casos en la región de Murcia: dos homocigotos y cuatro heterocigotos compuestos, de los cuales 5 han fallecido; y un último caso de un niño iraní este mismo año [246]. Los pacientes exhiben una extrema atrofia del núcleo caudado y cuerpos de inclusión intranucleares ubicuitín positivos. Llamativamente, los sujetos homocigotos apenas presentan fenotipo lipodistrófico, mientras los heterocigotos compuestos exhiben un fenotipo mixto de neurodegeneración y lipodistrofia (evidente esta última ya a partir del primer mes de vida).

El mecanismo por el cual se ocasiona enfermedad no está del todo esclarecido. Aunque no descrito previamente para enfermedades autosómicas recesivas, se ha propuesto una ganancia de función tóxica y un proceso de plegamiento proteico alterado [247]. Según esta teoría los portadores podrían presentar ciertas anomalías a nivel molecular, pero estarían asintomáticos al no alcanzarse un "umbral de daño" suficiente para generar patología clínica [247]. Es decir, los oligómeros defectuosos de la seipina Celia forman agregados que inducen estrés de retículo y se acumulan en el núcleo, alterando el transporte axonal y la comunicación sináptica, e induciendo

finalmente muerte celular. En los portadores sanos la interacción con la proteína WT rescata el fenotipo.

La mutación de la PELD podría interferir en el proceso de senescencia celular al reducir la lipólisis, que parece ser un factor importante en la progresión del ciclo celular [236, 248-250], aunque un estudio de nuestro grupo no encontró alteraciones en las ratios de senescencia [251]. Por otro lado, los pacientes con encefalopatía de Celia sufren hipertrigliceridemia, que también podría influir en el proceso de neurodegeneración al interferir con la correcta acción de los ácidos grasos esenciales [247]. De hecho, el tratamiento con ácidos grasos insaturados en preadipocitos homocigotos para la mutación c.985 C>T reduce la expresión del transcrito truncado (sin exón 7) un 34-63% [251].



1.7 LIPODISTROFIAS

1.7.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las lipodistrofias son un grupo heterogéneo de patologías definidas por la ausencia total o parcial de grasa en el organismo, de origen familiar o adquirido (*Tabla 1.9*). La mayoría de ellas se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y, en consecuencia, por un grado variable de disfunción metabólica con diabetes, dislipemia y enfermedad cardiovascular. Generalmente la extensión de la pérdida/ausencia de grasa condiciona la severidad del cuadro [1-7, 121].

A día de hoy se considera como forma más frecuente la relacionada con el tratamiento anti-retroviral en la infección por VIH [252], seguida por las lipodistrofias parciales familiares. Éstas últimas son trastornos mendelianos debidos a mutaciones en genes relacionados con la adipogénesis y la lipogénesis, de los que han sido identificados los siguientes: *LMNA* (MIM #151660) [253], *PPARG* (MIM #604367) [254, 255], *AKT2* [256, 257], *CIDEC* (MIM #615238) [19], *PLINI* (MIM #613877) [21], y *LIPE* (MIM #615980) [32].

El síndrome de Köbberling o FPLD1 (FPLD1; MIM #608600), aparece de forma continuada en la literatura científica como una entidad de probable herencia autosómica dominante, aunque no han sido identificadas las mutaciones causales [258-262]. Por último, en el año 2008 Cao et Al. publicaban dos casos (padre e hija) afectados por un síndrome neurodegenerativo asociado a lipodistrofia parcial y a cataratas, portadores de una mutación heterocigota en *CAVI* [25]. Dicho síndrome, no obstante, no aparece recogido en ORPHANET ni indexado en OMIM.



CLASIFICACIÓN LIPODISTROFIAS			
	FAMILIARES	ADQUIRIDAS	SISTÉMICAS
GENERALIZADAS	<p>HAR (<1/12.000.000)</p> <ul style="list-style-type: none"> · BSCL-CGL1 – AGPAT2 · BSCL-CGL2 – BSCL2 · BSCL-CGL3 – CAV1 · BSCL-CGL4 – PTRF · MUTACIONES PPARG 	<ul style="list-style-type: none"> · LAWRENCE 	<ul style="list-style-type: none"> · MAD-B · HGPS · SÍNDROMES PROGEROIDES · SÍNDROME DE WERNER · PROGERIA NESTOR –GUILLERMO · SÍNDROME PROGEROIDE NEONATAL
PARCIALES	<p>Mayoría HAD</p> <ul style="list-style-type: none"> · FPLD1 - ¿? · FPLD2 – LMNA · FPLD3 – PPARG · FPLD4 – PLIN1 · FPLD5 – CIDEA (HAR) · FPLD – AKT2 · FPLD – LIPE (HAR) · FPLD – CAV1 	<ul style="list-style-type: none"> · BARRAQUER SIMONS · FÁRMACOS: TARGA, GCC... · ENFERMEDADES AUTOINMUNES: EICH, SÍNDROME JMP, CANDLE... 	<ul style="list-style-type: none"> · SÍNDROME <i>SHORT</i> · MAD-A

TABLA 1.9: Clasificación de las lipodistrofias. En negrita se especifican los genes para los cuales se ha encontrado mutación patógena en cada una de las entidades. **BSCL**: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy; **CGL**: Congenital generalized lipodystrophy; **FPLD**: Familiar partial lipodystrophy; **HAR**: Herencia autosómica recesiva; **HAD**: Herencia autosómica dominante; **GCC**: Glucocorticoides; **TARGA**: Terapia anti-retroviral de gran actividad; **EICH**: Enfermedad del injerto contra el huésped; **JMP**: acrónimo en inglés de (J) joint contractures, (M) muscle atrophy, microcytic anemia (P) panniculitis; **MAD**: Mandibuloacral dysplasia; **HGPS**: Hutchinson-Gilford progeria syndrome; **SHORT**: acrónimo del inglés de (S) short stature, (H) hyperextensibility of joints and/or hernia (inguinal), (O) ocular depression (deep-set eyes), (R) Rieger anomaly (defective development of the anterior chamber of the eye that can lead to glaucoma) and (T) teething delay.

1.7.2 LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS

Son aquellas en las que no se han identificado patrones de segregación familiar ni mutaciones responsables. Pueden ser parciales (síndrome de Barraquer Simons, asociada a fármacos anti-retrovirales) o generalizadas (síndrome de Lawrence), entre otras (por ej. asociada a esclerodermia).

1.7.2.1 LIPODISTROFIA ADQUIRIDA GENERALIZADA: SÍNDROME DE LAWRENCE

El síndrome de Lawrence [6, 263-268] (*Figura 1.37*) se manifiesta habitualmente tras la primera infancia o en la adolescencia, y afecta con más frecuencia a mujeres que a varones. Se caracteriza por una pérdida progresiva de grasa que puede prolongarse desde tan solo unas semanas hasta varios años. Generalmente dicha pérdida es completa, aunque se han descrito casos en los que se conserva grasa de forma parcial en cara y cuello. Habitualmente afecta también a palmas y plantas, pero se preserva la grasa medular, retroorbitaria y visceral. Los pacientes aquejados presentan hipoleptinemia y resistencia a la insulina con diabetes no cetósica y dislipemia mixta. Además de los estigmas típicos (como xantomas eruptivos), la hipertrigliceridemia puede ser grave y provocar pancreatitis aguda.

Se han postulado como factores desencadenantes eventos infecciosos previos, como varicela, sarampión, mononucleosis o parotiditis, aunque esto no siempre está presente. En cualquier caso, la existencia de paniculitis y anticuerpos contra la membrana del adipocito, así como su asociación con artritis reumatoide, vitíligo, anemia perniciosa, dermatomiositis... hacen pensar que el síndrome de Lawrence es una enfermedad autoinmune. Se clasifica en base a ello en tres categorías: Categoría autoinmune (25%), categoría paniculitis (25%) y categoría idiopática (50%).



FIGURA 1.37: Paciente de 7 años con Síndrome de Lawrence, evolución cronológica: obsérvese la distribución adiposa normal al nacimiento y en los tres primeros años de vida, (A-C), y la posterior pérdida progresiva de grasa, comenzando por las extremidades inferiores para acabar generalizándose, incluyendo la región facial, las palmas de las manos y las plantas de los pies (D-I). La paciente presenta acantosis nigricans debida al desarrollo de resistencia a la insulina (K), hepatomegalia (G), flebomegalia (F, H) y aspecto hipermuscular. Serie UeTEM.

1.7.2.2 LIPODISTROFIA ADQUIRIDA PARCIAL: SÍNDROME DE BARRAQUER-SIMONS

El síndrome de Barraquer Simons (MIM #608709) (*Figura 1.38*) fue la primera lipodistrofia descrita, a principios del siglo XX [269-271]. Se caracteriza por una pérdida progresiva de grasa en dirección cráneo-caudal, limitada a los brazos (incluyendo palmas) y a las regiones cefálica, torácica y abdominal superior (aunque puede extenderse hasta las ingles). Como es habitual, tras la menarquia, existe tendencia al acúmulo adiposo marcado en glúteos y muslos. Al igual que la forma generalizada adquirida, se manifiesta en la primera infancia o en la adolescencia (aunque puede aparecer también en la etapa adulta), a veces tras una infección vírica, y con mayor frecuencia en mujeres [6, 7, 272].

En algunos pacientes se identifica la presencia del factor nefrítico, un anticuerpo IgG que actúa reduciendo los niveles de complemento C3 [273-275]. La activación resultante (y permanente) de la vía alternativa del complemento ocasionaría la lisis adipocitaria, mediada por moléculas como la adiposina (factor D). Esta última se expresa selectivamente en determinadas zonas tejido adiposo, explicando la distribución regional de la lipodistrofia en los Barraquer-Simons. Es habitual también la positividad para ANA y anti-DNA.

El síndrome metabólico aparece raramente o está ausente, debido al patrón de distribución corporal que, aunque de forma exagerada, mantiene un perfil “ginoide”. Sin embargo un 27% de los casos son diagnosticados de glomerulonefritis mesangiocapilar aproximadamente diez años después del inicio de la pérdida de grasa, en probable asociación con las alteraciones inmunitarias descritas [276].



FIGURA 1.38: Paciente aquejada de síndrome de Barraquer Simons. Obsérvese la pérdida de grasa en tronco y extremidades superiores y su acumulación en caderas, nalgas y extremidades inferiores. Serie UeTEM.

1.7.2.3 LIPODISTROFIAS PARCIALES ADQUIRIDAS EN RELACIÓN AL VIH Y A SU TRATAMIENTO

La propia actividad del virus, pero sobre todo los fármacos tradicionalmente utilizados para combatirlo, se asocian en pacientes seropositivos a la génesis de lipodistrofia parcial (hasta en un 50% de los casos tras 12-18 meses de tratamiento). Fenotípicamente existe lipoatrofia de cara, nalgas y extremidades con acúmulo anómalo de tejido adiposo en las regiones mamaria, abdominal (sobre todo visceral) y dorsocervical (giba de búfalo). Los niveles de leptina pueden ser normales, mientras los de adiponectina se reducen; y es habitual la presencia de síndrome metabólico con resistencia a la insulina, esteatosis hepática y dislipemia mixta [277-279].

Tienen mayor riesgo de desarrollar esta forma de lipodistrofia aquellos sujetos con gran carga viral, bajos niveles de linfocitos CD4, coinfección por VHC y factores genéticos individuales (polimorfismos en resistina, TNF alfa y citoquinas proinflamatorias...). Sin embargo el factor más determinante continúa siendo la elección de los fármacos anti-retrovirales (y sus combinaciones), sobre todo la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA o HAART en inglés) [280-284]:

- ANITR: Análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptas reversa. Asociados fundamentalmente a lipoatrofia periférica y acidosis láctica de bajo grado.
- IP: Inhibidores de la proteasa. Actúan inhibiendo la actividad de ZMPSTE24 y de SREBP1. Asociados fundamentalmente a la lipohipertrofia y a la resistencia a la insulina.

En el síndrome HALS (HAART associated lipodystrophy) se ha demostrado reducción en la actividad GLUT4, incremento de la lipólisis y de la disponibilidad de ácidos grasos libres, así como reducción de la adipogénesis y la lipogénesis [285].

1.7.2.4 LIPODISTROFIAS ADQUIRIDAS COMO CONSECUENCIA DE OTROS SÍNDROMES

Lipodistrofia generalizada del astrocitoma pilocítico [286] (*Figura 1.39*): en este caso hablamos de una lipodistrofia muy curiosa, ya que es reversible. Se produce junto a la profunda emaciación típica del síndrome diencefálico en niños con tumores hipotalámicos, que presentan además pubertad precoz y crecimiento acelerado. En su fisiopatología participan anticuerpos antiadipocito (de probable origen paraneoplásico), citoquinas y factores hormonales. Típicamente los pacientes no manifiestan síndrome metabólico, y recuperan la grasa tras tratar el tumor. Uno de los casos reportados fue diagnosticado de lipodistrofia generalizada, encontrándose la masa hipotalámica en una RNM encefálica realizada con posterioridad.



FIGURA 1.39: Pacientes de 10 meses (izquierda) y 4 años (derecha) diagnosticados de astrocitoma pilocítico. Ambos presentan ausencia generalizada de grasa con abdomen prominente y aspecto hipermuscular, y ambos ganaron peso de forma significativa tras el tratamiento del tumor. Tomado de *Patni N, Alves C, von Schnurbein J, Wabitsch M, Tannin G, Rakheja D, et al. A Novel Syndrome of Generalized Lipodystrophy Associated With Pilocytic Astrocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(10):3603-6 [286].*

Lipodistrofia asociada a radiación en la infancia [287, 288]: Se han publicado al menos dos trabajos en los que se describe un patrón de lipodistrofia parcial muy similar al fenotipo Dunnigan, afectando a pacientes que durante la infancia han sido tratados con trasplante de células hematopoyéticas, irradiación corporal total y quimioterapia intensiva. Estos pacientes presentan lipoatrofia en las extremidades, pero preservan la grasa facial y abdominal y sufren acúmulo visceral ectópico, asociado a esteatosis hepática y resistencia a la insulina con síndrome metabólico.

1.7.3 LIPODISTROFIAS DE ORIGEN GENÉTICO

Una de las características más relevantes de las lipodistrofias genéticas es que constituyen modelos monogénicos de resistencia a la insulina, y herramientas de suma utilidad en el estudio de la adipogénesis. Su diagnóstico es eminentemente clínico, y requiere la concordancia *de visu* con las características descritas para cada una de ellas. Pueden clasificarse en parciales, generalizadas o sistémicas según el grado de afectación y/u otras manifestaciones clínicas; y en autosómicas recesivas o autosómicas dominantes según el tipo de herencia [1-7]. Con excepciones, la mayoría de las lipodistrofias congénitas generalizadas son de herencia autosómica recesiva, mientras que la mayoría de las lipodistrofias congénitas parciales son de herencia autosómica dominante (Tabla 1.9).

1.7.3.1 LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA TIPO 1 O SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP TIPO 1

El síndrome de Berardinelli Seip tipo 1 (MIM 608594) es una lipodistrofia congénita generalizada ocasionada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen codificante para la 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa 2 (AGPAT2, cromosoma 9q34.3, NC_000009.12), con una penetrancia del 100%. De las mutaciones descritas, más del 90% son sin sentido, con pérdida de función. Se ha sugerido para las mismas un posible ancestro fundador africano (58% de los casos) [289-291].

Once genes diferentes codifican para las 11 isoformas de AGPAT conocidas, las cuales se distribuyen de un modo tejido específico (AGPAT2, en la grasa). AGPAT2 se encarga de catalizar la transformación del ácido lisofosfatídico (LPA) en ácido fosfatídico (PA), ambos intermediarios en la cadena de síntesis de triglicéridos y glicerofosfolípidos (Figura 1.40) [292-294]. Los mecanismos por los cuales su alteración produce lipodistrofia son la propia disrupción en la síntesis normal de triglicéridos, así como alteraciones en la función de glicerofosfolípidos.

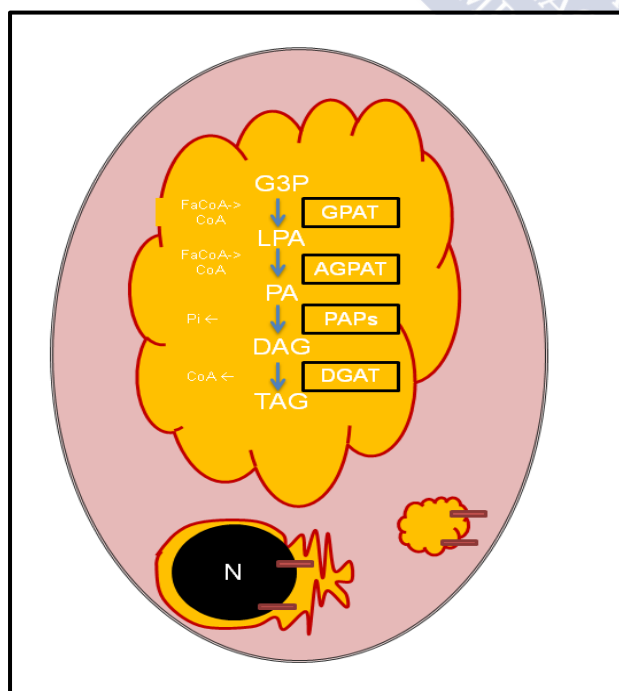


FIGURA 1.40: Síntesis de triglicéridos a partir de glicerol-3-fosfato por mediación de AGPAT2. Versionado de Garg A, Agarwal AK. *Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. Biochim Biophys Acta. 2009;1791(6):507-13* [294].

Fenotípicamente los sujetos afectados presentan ausencia corporal casi total de grasa (a excepción de la mecánica) desde el nacimiento, crecimiento acelerado y apariencia acromegaloide y hercúlea (*Figura 1.41*). Un 23% sufre lesiones líticas en huesos largos, que podrían relacionarse con la escasez de tejido adiposo en la médula ósea. Atendiendo a la clínica, más del 70% presentan hipertrigliceridemia al final de la infancia, y cerca de la mitad diabetes durante la pubertad. Los resultados anatomopatológicos obtenidos tras la necropsia de una paciente de 24 años demostraron infiltración amiloidótica en más del 90% de los islotes pancreáticos y atrofia de las células beta, y no son raros los episodios de pancreatitis aguda en relación a hipertrigliceridemia extrema. Se ha visto también la presencia de miocardiopatía hipertrófica en hasta un cuarto de los pacientes y, aunque raramente (12%), retraso mental. No hay referencias en cuanto a enfermedad cardiovascular aterosclerótica [2, 4-7, 294-296].

Típicamente los niveles de leptina son muy bajos, y los pacientes experimentan apetito voraz y alto gasto energético basal.

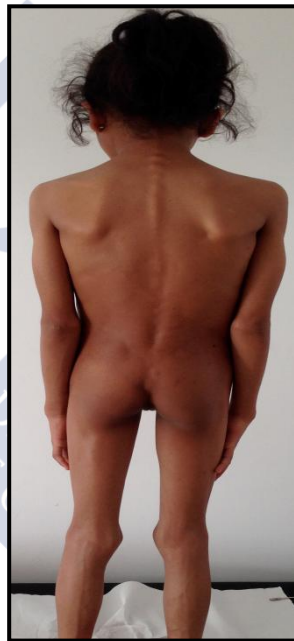


FIGURA 1.41: Paciente diagnosticada de CGL-1. En esos pacientes se preserva grasa mecánica en palmas, plantas, zonas periarticulares, cráneo, región retroorbitaria, periné, vulva y pericardio. La resistencia a la insulina se manifiesta por acantosis nigricans en zonas de flexura, que habitualmente es visible al final de la primera década de vida. La hepatomegalia por infiltración grasa puede conducir a esteatohepatitis y a cirrosis. Serie UeTEM.

1.7.3.2 LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA TIPO 2 O SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP TIPO 2

El síndrome de Berardinelli Seip tipo 2 (MIM 269700) es una lipodistrofia congénita generalizada ocasionada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *BSCL2* (11q12.13, NC_000011010), que codifica para la proteína Seipina [226]. De las mutaciones descritas, la mayoría son sin sentido o grandes deleciones, con pérdida de función [1].

Al igual que en la CGL1, los pacientes afectados por CGL2 se caracterizan por: ausencia generalizada de grasa desde el nacimiento, pero que en este caso afecta también a

aquella con función mecánica (Figura 1.42) (Tabla 1.10); hipoleptinemia con apetito voraz y gasto energético incrementado; crecimiento acelerado con edad ósea adelantada, apariencia hercúlea y síndrome metabólico (diabetes no cetósica de difícil control, NAFLD e hipertrigliceridemia severa precoz). No es raro el retraso mental (75%), y puede haber miocardiopatía hipertrófica (33%), teratozoospermia y albuminuria [1, 2, 4-7, 294].



FIGURA 1.42: Los pacientes con CGL2 presentan crecimiento acelerado, pero la talla final suele ser normal, ya que la edad ósea está también adelantada. Sus rasgos son toscos, acromegaloides, y la vasculatura prominente debido a la falta de grasa, que afecta también a plantas y palmas (D). La impresión de hipertrofia muscular es producto tanto de la propia lipodistrofia como de cierto grado de hiperplasia en el músculo (C). Aparecen estigmas de resistencia a la insulina, como acantosis y acrocordones (B). Serie UeTEM.

	GRASA MECÁNICA RETROORBITARIA, PALMAS, PLANTAS, PERIARTICULAR...	GRASA METABÓLICAMENTE ACTIVA	GRASA EN MÉDULA ÓSEA
BSCL2	NO	NO	NO
AGPAT	SÍ	NO	NO
CAV1 / PTRF	SÍ	NO	SÍ

TABLA 1.10: Depósitos de grasa afectados en las lipodistrofias generalizadas.

1.7.3.3 LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA TIPO 3 O SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP TIPO 3

Existe un único caso reportado en Brasil de CGL3 (MIM 612526), por mutación homocigota sin sentido en *CAVI* (7q31.2, NC_000007.14), codificante para caveolina. La paciente era una mujer de 20 años que presentaba como características peculiares talla baja, hipocalcemia por resistencia a la vitamina D, megaesófago, diarrea crónica y esplenomegalia; además de las manifestaciones habituales del BSCL (ausencia generalizada de grasa con esteatosis hepática, hipertrigliceridemia, amenorrea y diabetes a los 13 años) [24].

Caveolin 1 [22] es una proteína ubicua cuya expresión es particularmente elevada en adipocitos, fibroblastos y células endoteliales. Su principal misión es mantener la integridad y la funcionalidad de las caveolas y las gotas lipídicas. Actúa como una proteína fijadora de ácidos grasos en la membrana plasmática, y transloca a las gotas lipídicas cuando éstos se encuentran en exceso. Defectos en su estructura afectan a la diferenciación adipocitaria, al transporte de grasas y a la formación de la gota lipídica [297].

1.7.3.4 LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA TIPO 4 O SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP TIPO 4

La lipodistrofia congénita generalizada tipo 4 (MIM 613327) está desencadenada por una mutación en *PTRF* [298, 299]. *PTRF* (Cromosoma 17, NC_000017.11) es el gen codificante para la proteína cavina (Polymerase I and transcript release factor), que interviene en la biogénesis de las caveolas, estabilizándolas probablemente mediante interacciones con el citoesqueleto y con caveolin 1, permitiendo la expansión del tejido adiposo. Cavina co-localiza con LIPE en los adipocitos, y migra al núcleo en presencia de insulina [299-301].

Los pacientes afectados presentan lipodistrofia de inicio temprano (respetando la grasa mecánica y medular (*Tabla 1.10*) con resistencia a la insulina e hipoleptinemia, y además:

- Talla baja.
- Miopatía con elevación en las concentraciones séricas de creatín quinasa, contracciones musculares involuntarias a la percusión (aleteo) e inestabilidad atlanto-axial.
- Tendencia arritmogénica en ocasiones letal (muerte súbita) [302].
- Osteopenia con deformaciones metafisarias distales, rigidez vertebral y cambios artríticos.
- Estenosis pilórica.
- Nefrosis por hipo-globulinemia A.

1.7.3.5 LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA LIKE POR MUTACIONES EN PPARG.

Un único caso reportado en una mujer de 7 meses, portadora de una mutación bialélica en *PPARG* (3p25.2, NC_000003.12) [303], con lipodistrofia generalizada desde la infancia, estigmas de hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina, además de hiperparatiroidismo.

1.7.3.6 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 1, SÍNDROME DE KÖBBERLING

El síndrome de Köbberling (MIM %608600) está considerado como una forma de lipodistrofia parcial familiar (ver resumen en *Tabla 1.11*). Se caracteriza clínicamente por la pérdida de grasa en nalgas y piernas, que se inicia en la infancia o en la pubertad. A su vez, existe un acúmulo adiposo anómalo en el tronco, fundamentalmente a expensas del compartimento visceral, y en la cara y cuello (*Figura 1.43*). La lipodistrofia en extremidades superiores (sobre todo antebrazos), es variable y no siempre está presente. Este fenotipo particularmente “androide” dificulta la identificación de varones afectos. Los pacientes desarrollan diabetes insulinoresistente e hipertrigliceridemia con hipoalfalipoproteinemia. Aunque parece transmitirse mediante un patrón de herencia autosómica dominante, los genes implicados no han sido, a día de hoy, identificados [8, 258-262].

La información disponible en la literatura científica sobre el síndrome de Köbberling es escasa. Únicamente un artículo de Herbst et al. hace 12 años (y hasta la publicación en la actualidad del nuestro propio [8]) lo había abordado con algo más de profundidad [258]. Herbst describía las características antropométricas de 13 mujeres diagnosticadas de FPLD1, una vez excluidas mutaciones en *LMNA* y en *PPARG*. Las características clínicas principales reseñadas eran la pobreza de grasa en las piernas y las complicaciones metabólicas (marcada resistencia a la insulina asociada a diabetes e hipertrigliceridemia). Llamativamente, solo un 38% de sus pacientes referían la existencia de familiares con fenotipo similar.



FIGURA 1.43: Paciente de nuestra serie con síndrome de Köbberling. Presenta pérdida de grasa en extremidades inferiores, y acúmulo en tronco. Podría existir una leve lipoatrofia en antebrazos, pero no en brazos. Serie UeTEM.

1.7.3.7 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 2, ENFERMEDAD DE DUNNIGAN

La enfermedad de Dunnigan (MIM 151660) [259] se origina por mutaciones heterocigotas de sentido equivocado y penetrancia completa, habitualmente en los exones 8 y 11 del gen *LMNA* (1q21-22, NC_000001.11), que codifica para las proteínas de la envoltura nuclear denominadas laminas A y C [253, 304, 305]. El exón 11 es específico de la lamina A. Puede transmitirse mediante un patrón de herencia autosómica dominante o codominante [253, 304-306]. Se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea en extremidades, caderas y nalgas, evidente durante la pubertad en el caso de las mujeres y más tarde (hasta la mediana edad) en los varones (*Figuras 1.44 y 1.45*). Esto último pone de manifiesto la más que probable influencia hormonal en la patogénesis de la enfermedad. El fenotipo más marcado se relaciona con la mutación p.R482W/Q (que es además la más frecuente, 80% de los casos). Los niveles de leptina y adiponectina pueden ser bajos, aunque la lipodistrofia respeta los depósitos intraabdominales, medulares y mecánicos. Existe además tendencia a la formación de lipomas, y acúmulo adiposo excesivo en cara, cuello, región interescapular, axilas, labios mayores, región visceral abdominal y entre fibras musculares [307-310].

Los sujetos afectos presentan resistencia a la insulina precozmente [310], con hiperinsulinemia y sus consecuencias: riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular aterosclerosa [311]. Son habituales la hipertrigliceridemia con bajos niveles de HDL, la diabetes no cetósica y la esteatosis hepática. Pueden aparecer además síndrome del ovario poliquístico, estigmas de androgenización, problemas de fertilidad y mayor tasa de abortos y mortinatos. Hegele encontró una mayor prevalencia de diabetes, arterioesclerosis y enfermedad coronaria precoz en las mujeres diagnosticadas de enfermedad de Dunnigan en relación a los hombres: 50% vs 18% en cuanto a diabetes, y 45% vs 12% en cuanto a enfermedad cardiovascular [6, 211, 309-313].



Figura 1.44: Familia (madre y tres hijas) con enfermedad de Dunnigan, mutación p.Asn466Asp. Obsérvese la ausencia de grasa subcutánea en extremidades y abdomen, con acúmulo en el cuello, así como el grado de prominencia abdominal asociado a la presencia de tejido adiposo visceral. Serie UeTEM.



FIGURA 1.45: Madre e hija, pacientes de nuestra unidad, con enfermedad de Dunnigan por mutación clásica p.R482Q. Las mutaciones p.R482Q/W reducen la capacidad de unión de la lamina A al ADN. Serie UeTEM.

La severidad del cuadro viene marcada, entre otras, por la localización de la mutación dentro del gen *LMNA*: las mutaciones en el exón 8 y en heterocigosis compuesta producen cuadros más severos que las localizadas en el exón 11. De especial relevancia es la posibilidad de que la lipodistrofia se asocie a miocardiopatía, como se ha reportado en algunos casos (ver *Apartado 1.5.4*) [314, 315].

Las laminas adquieren cada vez mayor relevancia en cuanto a la génesis del síndrome metabólico en determinados pacientes. Vigoroux/Decaudain estudiaron a 277 sujetos no relacionados con hábito androide, resistencia a la insulina y/o intolerancia a la glucosa. El 10% de ellos presentaron mutaciones en *LMNA*, 17 (6.2%) asociadas a FPLD2 y 10 (3.2%) no relacionadas. Estos 10 sujetos exhibían obesidad abdominal con lipoatrofia distal moderada o ausente. Concluyeron que las mutaciones en otras posiciones pueden causar “laminopatías metabólicas”, descritas en ORPHANET [309, 316], también consideradas formas atípicas de FPLD2. Por otra parte, variantes polimórficas en *LMNA* podrían predisponer a resistencia a la insulina, solas o en combinación. Según se refiere en www.dmd.nl/lmna_seqvar.html, un 75% de estos SNPs en *LMNA* son sinónimos, y el 25% restante con cambio de sentido.

El motivo por el cual en la lipodistrofia parcial se afectan unas zonas y no otras, siendo las laminas proteínas ubicuas, no está totalmente claro. Podría explicarse porque diferentes variantes de las laminas, originadas por *splicing* alternativo, se expresan más o menos, establecen diferentes relaciones, y ejercen diferentes funciones, dependiendo del tipo celular [317].

Las mutaciones puntuales causantes de FPLD2 impiden la correcta maduración de la prelamina A, generándose cargas eléctricas aberrantes que alteran la interacción con otros péptidos, como el propio SREBP1c [318]. SREBP1c sería “secuestrado” por la prelamina A, reduciéndose en consecuencia la activación de PPAR gamma [319], esencial en el proceso de adipogénesis. Otros factores podrían intervenir en esta inactivación de PPAR gamma, como BAF (Barrier to autointegration factor) [320] o la proteína del retinoblastoma (pRb) [321], cuya

localización subnuclear y degradación por el proteasoma dependen además de las laminas tipo A. pRB promueve la adipogénesis, y su forma fosforilada se encuentra reducida en áreas lipoatróficas de pacientes con FPLD2 [307]. Esto es, la inadecuada relación de la prelamina A con sus “socios”, conduce a una disrupción en el proceso de adipogénesis. Además, la acumulación de prelamina A farnesilada altera la envoltura nuclear y la organización de la cromatina, generando estrés oxidativo (acumulación de especies reactivas de oxígeno [307, 322]) y un fenotipo de envejecimiento prematuro [307, 323]. Se podría considerar al síndrome de Dunnigan no solo un modelo monogénico de lipodistrofia, sino también de senescencia prematura en grado leve. No obstante, la participación de la prelamina A en la patogénesis de la FPLD2 debe ser considerada con cautela. En un estudio reciente de nuestro grupo utilizando un anticuerpo monoclonal anti-prelamina A no encontró tal acúmulo en cultivo de fibroblastos de pacientes con diferentes mutaciones en LMNA [324].

Otros mecanismos propuestos para explicar la alteración en la adipogénesis y el envejecimiento prematuro son la alteración en el flujo autofágico, que parece verse reducido [195, 325], la inflamación crónica de bajo grado con activación de NF κ B [326]. En cuanto al motivo por el cual las laminas A mutantes son incapaces de completar su maduración, se cree que de nuevo las cargas eléctricas alteradas son las responsables, al impedir el correcto acoplamiento de ZMPSTE24 con la prelamina A [327].

Por último, algunos cambios en *LMNA* pueden afectar, o incluso condicionar, la expresividad de otros [328, 329]. Por ejemplo, la mutación T528M por sí sola no altera la estructura globular del dominio C-t de la lamina A (sí la carga), pero parece influenciar el impacto fenotípico de otras mutaciones, como:

- S583L (exón 11) se asocia a un fenotipo de lipodistrofia parcial atípica. Sin embargo, cuando aparece en heterocigosis compuesta con T528M, el fenotipo es claramente de FPLD2.
- Cuando R482Q aparece acompañada de V440M, la lipodistrofia parcial y el síndrome metabólico resultantes son mucho más severos.

1.7.3.8 LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 3

Se han descrito más de doce mutaciones heterocigotas en *PPARG* (3p25.2, NC_000003.12), como causantes de esta forma de lipodistrofia parcial (MIM 604367) [254, 330-343]. Se caracteriza por una pérdida menos severa de grasa en extremidades y nalgas que se inicia a partir de la segunda década de vida, y no tienen por qué existir un acúmulo ectópico en el cuello. Sin embargo las manifestaciones clínicas son más severas que en la enfermedad de Dunnigan, con resistencia acusada a la insulina; la diabetes aparece más precozmente, y puede haber preeclampsia, eclampsia e hipertensión grave [344, 345].

1.7.3.9 OTRAS FORMAS DE LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 4, POR MUTACIÓN EN *PLINI* (MIM 613877) (15q26.1, NC_000015.10): Se han comunicado dos mutaciones heterocigotas en *PLINI*, con cambio del marco de lectura y alteraciones en la región C-t de perilipina [21, 346]. Dicha región se encarga en condiciones normales de inhibir la lipólisis basal. En este tipo de lipodistrofia las gotas lipídicas son pequeñas e incapaces de acumular triglicéridos

correctamente. Los adipocitos sufren fibrosis e infiltrado inflamatorio de un modo similar a lo que ocurre en la obesidad. Se han descrito varias familias con lipoatrofia en piernas y glúteo-femoral desde la infancia, exceso de grasa facial, rasgos cushingoides, resistencia a la insulina, hipoleptinemia y un IMC habitualmente inferior a 30.

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 5, POR MUTACIÓN EN *CIDEC* (MIM 615238) (3p25.3, NC_000003.12): Se ha publicado el caso de una paciente con lipodistrofia “clásica” (pérdida de grasa subcutánea glúteo-femoral y abdominal desde la infancia) y resistencia a la insulina, en la que se encontró una mutación homocigota en *CIDEC* [19]. La proteína *CIDEC* (Lipid droplet protein cell inducing). DFFA-like effector C es necesaria para la formación de gotas lipídicas uniloculares, y en este caso particular estaba prematuramente truncada. Los adipocitos contenían gotas lipídicas multiloculares y una cantidad anormalmente alta de mitocondrias. Como rasgos peculiares, los pacientes afectados por este tipo de lipodistrofia presentaban una diabetes cetósica y albuminuria.

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 6, POR MUTACIÓN EN *LIPE* (MIM 615980) (19q13.2, NC_000019.10): En el año 2014 Hegele et al encontraron, mediante secuenciación de exomas y análisis de ligamiento, una mutación sin sentido homocigota en la lipasa hormono sensible (p.Ala507fsTer563) [32], que cosegregaba dentro de una familia con lipodistrofia parcial, resistencia a la insulina, hipoleptinemia e hiperadiponectinemia. Esta forma de lipodistrofia era de inicio tardío, así como sus manifestaciones metabólicas (quinta década). Se constató además la presencia de miopatía con elevación de los niveles de CK.

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR POR MUTACIÓN EN *AKT2* (19q13, NC_000019.10) [256]: Forma de lipodistrofia parcial por mutación de sentido equivocado en *AKT2* (v-AKT murine thymoma oncogene homolog 2). La pérdida de actividad quinasa en la proteína bloquea la señalización post-receptor de la insulina, ocasionando gran resistencia a su acción y diabetes [257].

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR POR MUTACIÓN EN *CAVI* (7q31.1, NC_000007.14): En el 2008, Cao et al reportaron una familia con una mutación heterocigota con desplazamiento del marco de lectura en *CAVI* que codifica para caveolin 1. Padre e hija mostraban una forma atípica de lipodistrofia con pérdida de grasa en brazos y cara, respetando extremidades inferiores y región visceral. La hija además sufría hiperlipemia severa con pancreatitis de repetición, cataratas y alteraciones neurológicas [25].

VARIEDAD	GEN MUTADO	FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS
FPLD1 (Kobberling)	Desconocido		Pérdida de grasa en extremidades inferiores, variable en antebrazos, con acúmulo anómalo en abdomen, región cervico-torácica y cara. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
FPLD2 (Dunnigan)	LMNA A/C	Lamina nuclear. Filamento intermedio del grupo V (comunicación núcleo – citoplasma, activación de la heterocromatina, reparación y transcripción de genes, activación de proteínas...).	Pérdida de grasa subcutánea en extremidades inferiores y superiores, nalgas, abdomen, con acúmulo en cara, cuello, regiones dorsal y visceral, labios mayores. Apariencia hipermuscular en extremidades. Complicaciones metabólicas derivadas de la resistencia a la insulina. Puede asociar miocardiopatía. Forma más frecuente de causa conocida. Inicio en la pubertad en las mujeres.
FPLD3	PPARG	Master adipogénesis.	La pérdida de grasa parece ser menos pronunciada que en la FPLD2, pero las complicaciones metabólicas más tempranas y graves. Hipertensión arterial.
FPLD4	PLIN1	Perilipin, proteína de cubierta más abundante en la gota lipídica.	Lipoatrofia de extremidades y nalgas desde la niñez, pero con acúmulo normal de grasa en cara y cuello. Gran resistencia a la insulina.
FPLD5	CIDEC	Diferenciación preadipocito, formación de gota lipídica unilocular.	Una caso presentado: mujer joven con lipoatrofia de extremidades inferiores y abdomen, hipertrofia muscular y resistencia a la insulina. Gotas lipídicas multiloculares.
FPLD6	LIPE	Lipasa hormono sensible, factor regulador de la lipólisis.	Lipodistrofia atípica con pérdida de grasa en extremidades inferiores de inicio tardío (5ª década), diabetes y dislipemia. Elevación creatin quinasa.
FPLD	AKT2/PKB	Señalización post-receptor de la insulina.	Una familia con hiperinsulinemia marcada, peso normal y desarrollo de diabetes sobre los 30 años.
FPLD	CAV1	Caveolin 1, componente integral de las caveolas.	Mujer con pérdida grasa afectando a la parte alta del cuerpo, pero respetando piernas, glúteos y región visceral. Hiperlipemia marcada con pancreatitis de repetición.

TABLA 1.11: Resumen de los diferentes tipos de lipodistrofia parcial familiar.

1.7.4 LIPODISTROFIAS ASOCIADAS A OTROS SÍNDROMES - SISTÉMICAS

1.7.4.1 PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD (MIM #176670)

La progeria de Hutchinson-Gilford es un síndrome de envejecimiento prematuro ocasionado por una mutación heterocigota de novo en el exón 11 de *LMNA* (G608, la más frecuente) [347]. Aunque no se modifica el aminoácido codificado, esta mutación altera el sitio de “splicing” o empalme del gen. La prelamina A resultante, llamada progerina, carece de 50 residuos hacia su extremo carboxi-terminal y pierde el sitio de reconocimiento para la proteólisis mediada por ZMPSTE24. Permanece por tanto farnesilada y anclada a la membrana nuclear. La progerina resulta tóxica al promover la inestabilidad genómica, la activación de p53, la senescencia y la muerte celular [192, 196, 204, 219, 348-352]. Con la edad, los núcleos de sujetos sanos van acumulando prelamina A, además de las alteraciones descritas típicamente en laminopatías (hendiduras y herniaciones.) En consecuencia, se ha dicho de estas laminopatías que son fenotipos proapoptóticos de rápido crecimiento, correspondientes a formas aceleradas de envejecimiento.

Clínicamente, los pacientes afectados se caracterizan por tener talla baja, micrognatia, hipodontia y retraso en la odontogénesis, doble hilera dental, paladar ojival, osteolisis de la mandíbula, acroosteolisis con resorción clavicular y coxa valga, osteoporosis, subluxación de articulaciones interfalángicas, limitación en los movimientos, masa muscular reducida, rigidez articular y otros estigmas de envejecimiento prematuro como alopecia o dermatopatía senil, distrofia ungueal, espalda encorvada, pérdida de grasa subcutánea con preservación de la intraabdominal y síndrome metabólico (habitualmente moderado) (*Figura 1.46*). La muerte suele producirse hacia la segunda década de vida en relación a cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral [353].

En la Progeria de Hutchinson Gilford la transversión de novo C1824C>T G608 genera un sitio de “splicing” críptico en *LMNA*, con pérdida de 150 nucleótidos hacia el extremo 3' del exón 11. La proteína resultante carece de 50 residuos C terminales (progerina), esenciales para el reconocimiento por la proteasa ZMPSTE24. Como resultado, la progerina permanece farnesilada y conserva el dominio CaaX. La prelamina A parcialmente procesada es tóxica para las células, promoviendo una reparación defectuosa del ADN, reducción de la capacidad de proliferación, activación de p53 y senescencia. Se afectan además las vías MAPK, WNT/B-catenina y NOTCH [354-356]. Los núcleos son estructuralmente irregulares y existe reducción/relocalización del marcador de cromatina HP1 y de LAP2, patrón alterado de telómeros, histonas y control epigenético, aneuploidía e inestabilidad cromosómica. El acúmulo de la progerina en la cara nuclear interna impide el paso de la profase a la prometafase, y genera condensación cromosómica anómala, invaginaciones y fragmentaciones en la lámina nuclear. Las células abandonan esta mitosis disfuncional sin poder completar la citocinesis, y re-repican el ADN en la interfase, comportándose entonces como poliploides [357, 358]. Aunque el fenotipo nuclear se recupera parcialmente con inhibidores de la farnesilación [359, 360], es poco probable que el grupo farnesilo sea el único responsable de la enfermedad. Probablemente el cambio en las relaciones entre laminas A y B resulte también fundamental. Lo que está claro es que la “salud” de las laminas influye en el patrón de senescencia. De hecho, se han identificado polimorfismos en *LMNA* asociados a longevidad [361].

Los pacientes con Progeria de Hutchinson Gilford no presentan patología maligna. Si bien es cierto que su esperanza de vida es corta (media 13 años), no puede descartarse que la propia prelamina farnesilada actúe como un factor “proapoptótico antitumoral” [362], de forma similar a p53. Otros síndromes progeroides por mutaciones en LMNA/ZMPSTE24 son la displasia mandíbulo-acral, el síndrome de Werner atípico, y la dermatopatía restrictiva. Esta última es una laminopatía neonatal letal en la primera semana de vida, que se ha considerado como una forma extrema de progeria. En ella hay un crecimiento intrauterino retardado, con hipoplasia pulmonar, micrognatia, hipoplasia clavicular, hiperqueratosis, acinesia y marcadas alteraciones en la matriz extracelular con piel tirante y contracturas [363, 364].

Tal y como ocurría con las laminopatías de la grasa, las asociadas a envejecimiento se caracterizan también por una gran heterogeneidad genotipo-fenotipo, y por las influencias de unas mutaciones sobre otras. En el año 2006, Verstraeten publicaba el caso de un varón con fenotipo progeroide portador de dos mutaciones en: T528M (exón 9, heredada del padre) y M540T (exón 10, heredada de la madre) [365]. Los núcleos del probando presentaban hendiduras y herniaciones, con reducción en la expresión de laminas B, pero sin acumulación de prelamina A y preponderancia de las figuras en panal de abeja, a diferencia de otras progerias. Tanto T528M como M540T alteran la región C-t de la lamina A (*progeria hot spot*), y se encuentran próximos al residuo R527, implicado en la etiopatogenia de la MAD-A. Aunque los progenitores eran sanos, el estudio sobre sus fibroblastos demostró hasta un 6% de alteraciones nucleares.

Por lo tanto, nos encontramos ante otra laminopatía en heterocigosis compuesta en la que se ven implicados los cambios T528M (de nuevo, ver laminopatías de la grasa) y M540T, que por si solos no producen patología. M540T puede causar también MAD en casos de disomía uniparental materna (no disyunción en la meiosis materna, seguida de la pérdida del cromosoma 1 paterno durante el rescate de la trisomía) [366].



FIGURA 1.46: Paciente mujer de 16 años con Progeria de Hutchinson Gilford (c.1824 C 4 T (p. Gly608Gly) en el exón 11 del gen LMNA). Serie UeTEM.

1.7.4.2 SÍNDROMES PROGEROIDES ATÍPICOS

Los síndromes progeroides atípicos se originan también por mutaciones heterocigotas de novo en *LMNA*, sin bien no se ha demostrado en ellos un acúmulo de prelamina A farnesilada. Las características fenotípicas y clínicas empiezan a apercibirse entre la infancia y la pubertad: aspecto senil, lipodistrofia generalizada, parcial (o ausente), síndrome metabólico, valvulopatías y miocardiopatía dilatada, así como lesiones esclerodermatosas (*Figura 1.47*). Sin embargo, ni las causas genéticas ni el patrón fenotípico han sido claramente caracterizados [367, 368].



FIGURA 1.47: Varón de 11 años con síndrome progeroide atípico por mutación heterocigota de novo p.Thr10Ile en *LMNA*. Clínicamente destacan la lipodistrofia generalizada con hipoleptinemia asociada a síndrome metabólico, claro aspecto progeroide, estigmas de envejecimiento precoz (ej osteoporosis), así como la presencia de miocardiopatía que precisó trasplante cardíaco. Serie UeTEM.

1.7.4.3 DISPLASIA MANDÍBULO ACRAL TIPO A (MIM #248370)

Originada por mutaciones homocigotas en *LMNA*. El fenotipo empieza a manifestarse entre la infancia y la pubertad: talla baja, lipodistrofia parcial afectando a extremidades con acúmulo anómalo en tronco, cara y cuello; displasia de mandíbula y clavículas, acroosteolisis distal, estigmas de envejecimiento prematuro y síndrome metabólico por resistencia a la insulina (*Figura 1.48*). La mutación más frecuente, con efecto fundador en Italia, es la A527H [369].

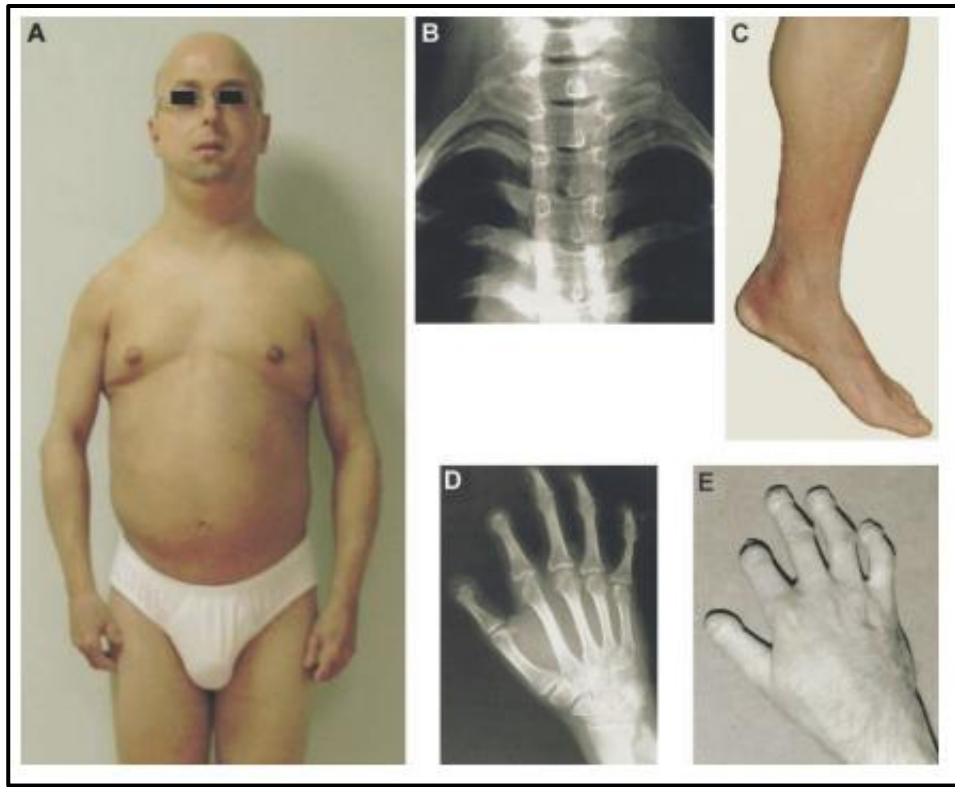


FIGURA 1.48: MAD-A se caracteriza por la presencia de alopecia, micrognatia, hipoplasia clavicular con aspecto caído de los hombros, acroosteolisis distal y lipodistrofia de extremidades. Tomado de *Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. Am J Hum Genet. 2002;71(2):426-31 [369].*

1.7.4.4 DISPLASIA MANDÍBULO ACRAL TIPO B (MIM #608612)

Originada por mutaciones homocigotas en la Zinc Metaloproteasa ZMPSTE24 (1p34.2). El fenotipo se caracteriza por: talla baja, lipodistrofia generalizada, displasia de mandíbula y clavículas, acroosteolisis distal, estigmas de envejecimiento prematuro y síndrome metabólico por resistencia a la insulina. Los pacientes presentan además hipoacusia neurosensorial y glomerulopatía [370, 371].

1.7.4.5 SÍNDROME PROGEROIDE NEONATAL DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH (MIM %264090)

La causa genética del síndrome progeroide neonatal de Wiedemann-Rautenstrauch [372] no se conoce, aunque el patrón parece ser autosómico recesivo. Ya al nacimiento los pacientes presentan facies triangular, ectasia pielocalicial y estigmas de envejecimiento, además de lipodistrofia generalizada con acúmulo adiposo anómalo en la región glútea e hipertrigliceridemia. Fallecen habitualmente antes de cumplir los 7 meses de edad, afectos de retraso psicomotor e hipotonía. Una característica peculiar es la elevación de las cifras de T4L .

1.7.4.6 VARIANTE PROGEROIDE DEL SÍNDROME DE MARFAN

En el 2013 fue identificada una mutación heterocigota de novo en *FBNI* (15q21.1, Cromosoma 15, NC_000015.10) como causa de un síndrome de Marfan con características progeroides neonatales y lipodistrofia congénita [373]. La paciente era una mujer de 16 años erróneamente diagnosticada al nacimiento de Wiedemann Rautenstrauch. La aparición posterior de un morfotipo marfanoide, miopía severa y dilatación de la raíz aórtica orientaron hacia una variante progeroide del síndrome de Marfan. La mutación c.8226G>A en *FBNI* conduce a la pérdida del exón 64 y a la síntesis de una forma truncada de profibrilina-1.

1.7.4.7 SÍNDROME PROGEROIDE DE NÉSTOR GUILLERMO (MIM #614008)

Los pacientes con síndrome de Néstor Guillermo [374, 375] exhiben características fenotípicas muy similares a las de la progeria de Hutchinson Gilford y las displasias mandíbulo acrales: talla baja, aspecto senil, rigidez articular, displasia mandíbulo-clavicular y lipoatrofia generalizada desde el segundo año de vida. Sin embargo, su esperanza de vida es relativamente larga, y como característica peculiar pueden presentar hipertensión pulmonar. No presentan alteraciones metabólicas. Se presentan por mutación homocigota en *BANFI* (11q13.1, Cromosoma 11, NC_000011.10), que codifica para BAF (Barrier to Autointegration Factor). Esta proteína media las acciones de la prelamina A sobre la cromatina.

1.7.4.8 SÍNDROME DE WERNER (MIM #277700)

Entidad debida a mutaciones bialélicas en el gen de la ADN helicasa *WRN* (*RECQL2*, 8p12, Cromosoma 8, NC_000008.11). La exonucleasa WRN es una proteína ubicua que se encarga de reparar daños en el ADN y limitar la inestabilidad genética, además de mantener la longitud del telómero. Su alteración potencia la sensibilidad a agentes dañinos sobre el ADN. Se encuentra epigenéticamente silenciada en varios tipos tumorales. El fenotipo progeroide se inicia progresivamente en la primera o segunda décadas de vida, asociado a talla baja, atrofia cutánea, encanecimiento capilar, alopecia, cataratas bilaterales, osteoporosis, atrofia gonadal, lipodistrofia con resistencia a la insulina, aterosclerosis, demencia senil y predisposición a varios tipos de cáncer (*Figura 1.49*). Característicamente la orina presenta elevadas concentraciones de ácido hialurónico [376, 377].



FIGURA 1.49: El síndrome de Werner es síndrome progeroide de inicio tardío, caracterizado por lipodistrofia en extremidades y estigmas de envejecimiento prematuro. En la imagen paciente de 37 años con síndrome de Werner, WRN: c.2886dup e c. 1982-5del. Obsérvese la facies de aspecto triangular, el aspecto de envejecimiento prematuro y el escaso panículo adiposo en extremidades, que el paciente empezó a percibir en la adolescencia. Serie UeTEM.

1.7.4.9 SÍNDROME SHORT (MIM #269880)

Por mutaciones heterocigotas en *PIK3RI* (5q13.1, Cromosoma 5, NC_000005.10) [378]. Se trata de un fenotipo de inicio infantil, con lipodistrofia craneal (cara, tronco, brazos), talla baja, micrognatia, nefrocalcinosis, hiperlaxitud, hernia inguinal y anomalía de Rieger.

1.7.4.10 SÍNDROME PROGEROIDE POR MUTACIÓN EN *CAVI*

Se ha identificado una mutación heterocigota de pérdida de función en *CAVI* como causante de lipodistrofia neonatal y características progeroides en dos casos [379]. Los pacientes padecen hipertensión pulmonar, cutis marmorata y retraso del crecimiento. El cambio p.Phe160X en *CAVI*, hallado mediante WES (Whole exome sequencing), ocasiona un cambio del marco de lectura del gen. Las investigaciones revelaron tendencia a la apoptosis, alteraciones en la replicación y la reparación del ADN, disfuncionalidad mitocondrial y baja expresión tanto de caveolina 1 como de los factores que interacción con ella.

1.7.4.11 SÍNDROME MDPL -*POLD1* (MIM #615381)

MDPL es el acrónimo en inglés para: *Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy* (hipoplasia mandibular, sordera, características progeroides y lipodistrofia). Se trata de un síndrome progeroide segmentario por mutaciones germinales heterocigotas en *POLD1* (19q13.33, Cromosoma 19, NC_000019.10) [380]. Los pacientes presentan talla baja, hipoplasia mandibular, sordera, contracturas articulares, testículos no descendidos, lipoatrofia, anomalías cardiovasculares y envejecimiento prematuro. A diferencia del síndrome de Werner, las cataratas no suelen aparecer. *POLD1* es una ADN polimerasa con actividad exonucleasa 3' y 5'. Interacciona con la helicasa Werner durante la replicación y reparación del ADN. Mutaciones en su dominio exonucleasa se han relacionado con cánceres colorectal y endometrial.

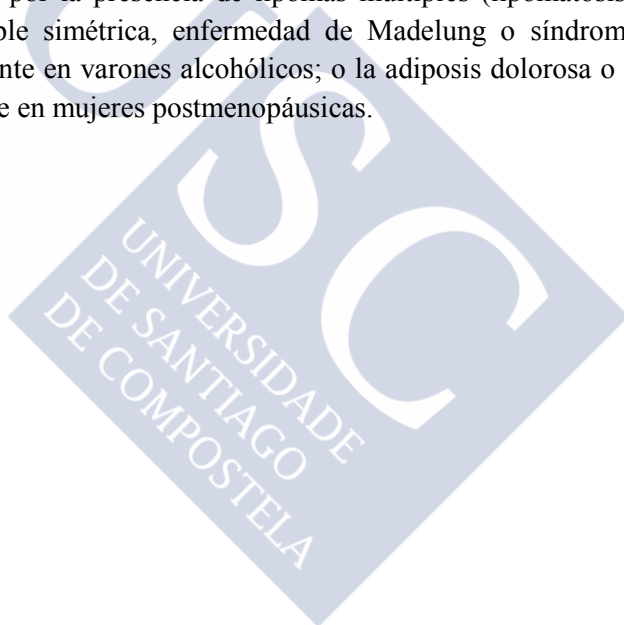
1.7.4.12 OTROS:

- **Síndrome de Cockayne** (A, MIM #216400, B, MIM #133540), por mutaciones en *ERCC8* (5q11, Cromosoma 5, NC_000005.10). Lipodistrofia generalizada, fotosensibilidad, retraso mental grave, retinosis pigmentaria, enanismo caquéctico [381].
- **Síndrome de Keppen-Lubinsky** (MIM #614098), por mutaciones heterocigotas de novo en *KCNJ6* (21q22.13, Cromosoma 21, NC_000021.9). Lipodistrofia generalizada, retraso mental grave, hipertensión con convulsiones [382].
- **Síndromes inflamatorios de origen genético asociados a lipodistrofia:** determinadas entidades inflamatorias de origen genético, como el síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada por alteraciones en el inmunoproteasoma), pueden presentarse con lipodistrofia. Una variante peculiar es el síndrome de Nakajo-Nishimura (MIM #256040), del que se han reportado 30 casos en Japón [383]. Se trata de una enfermedad inflamatoria hereditaria de inicio infantil, con características *pernio-like*, fiebre periódica, eritema nodular, contracturas articulares y lipodistrofia parcial progresiva (cara y extremidades superiores). Se ha asociado con mutaciones homocigotas en *PSMB8* (6p21.32, Cromosoma 6, NC_000006.12), gen codificante de la subunidad $\beta 5i$ del inmunoproteasoma, que ocasionaría sobreactivación de MAPK38 e interleucina 6.

1.7.5 LIPODISTROFIAS LOCALIZADAS Y LIPOMAS

Las lipodistrofias localizadas son zonas circunscritas de pérdida de grasa, bien delimitadas, producidas por mecanismos inflamatorios o autoinmunes, presión continuada sobre la misma región (ej. lipoatrofia semicircular en muslos) o fármacos (por la administración parenteral o el propio efecto del fármaco) [6, 73].

Los lipomas son proliferaciones monoclonales benignas de tejido adiposo maduro, que pueden darse en casi cualquier localización del organismo, aunque preferentemente a nivel subcutáneo y con mayor prevalencia en cuello, hombros, tercio superior de brazos y muslos. Afectan hasta a un 1% de la población, y se presentan como formaciones únicas o, más raramente, múltiples. Son fácilmente reconocibles a la exploración física: bien delimitados, elásticos y no adheridos. A nivel histológico los adipocitos que los componen tienen una apariencia normal, suelen estar rodeados por una cápsula conjuntiva y en ocasiones exhiben patrones mixtos (angiolipomas, fibrolipoma). Si bien la mayoría son asintomáticos, aquellos lipomas con componente vascular ocasionan dolor, especialmente a la palpación y con la exposición al frío. El tratamiento es quirúrgico, mediante escisión o liposucción, y se indica en presencia de clínica, afectación estética estigmatizante y/o grandes tamaños (mayores de 5 cm). Varias entidades se definen por la presencia de lipomas múltiples (lipomatosis) [9, 73, 307], como la lipomatosis múltiple simétrica, enfermedad de Madelung o síndrome de Launois-Bensaude [384], más frecuente en varones alcohólicos; o la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum [385], más frecuente en mujeres postmenopáusicas.





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las lipodistrofias constituyen grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al tejido adiposo. La prevalencia estimada para las formas mendelianas es inferior a 1/1.000.000, si bien suponen modelos monogénicos de suma utilidad para el estudio de patologías complejas frecuentes (como la obesidad o la diabetes). Salvo en el caso del síndrome de Köbberling, cuya causa se desconoce, el resto de las lipodistrofias parciales familiares se originan como consecuencia de mutaciones en genes concretos, que codifican para proteínas relacionadas habitualmente con el metabolismo lipídico o con la adipogénesis. Se caracterizan por la pérdida selectiva de tejido adiposo en unas regiones pero no en otras [1-7, 121, 266, 345]. En la variedad Dunnigan (OMIM 151660), forma de etiología conocida más frecuente, los pacientes exhiben ausencia grasa afectando a extremidades y abdomen con acúmulo excesivo en región dorsal, labios mayores, cara y cuello [259]. En el síndrome de Köbberling (MIM %608600) la pérdida implica nalgas, muslos, piernas y brazos de forma variable, mientras el exceso se distribuye alrededor de abdomen, tronco y cuello [258-262] (*Figura 2.1*).



FIGURA 2.1: Paciente postmenopáusica con distribución grasa característica del síndrome de Köbberling: acumulación troncular con ausencia en nalgas, muslos y piernas, asociada a pseudohipertrofia gemelar (tercera imagen). Serie UeTEM.

La incapacidad del tejido adiposo para almacenar grasa de forma eficaz y para expandirse, sea porque se ha superado de algún modo su capacidad (como en la obesidad), o porque dicha capacidad está comprometida de entrada (como en las lipodistrofias) provoca el depósito ectópico de lípidos. Este estado “lipotóxico” interfiere en las vías de señalización de la insulina ofreciendo resistencia a su acción. En un intento compensatorio, la célula beta pancreática responderá con un incremento en su producción de la hormona, hasta el agotamiento de persistir la situación de estrés [386, 387]. Por lo tanto, las lipodistrofias parciales se asocian a resistencia a la insulina y síndrome metabólico, con presencia de diabetes, dislipemia, esteatosis hepática, hipertensión arterial y tendencia a sufrir síndrome del ovario poliquístico y anomalías metabólicas durante el embarazo; además de las manifestaciones fenotípicas habituales en la resistencia a la insulina, como la acantosis nigricans [311-313].

A lo largo de la literatura encontramos múltiples alusiones al síndrome de Köbberling: se

nombra en las clasificaciones de los cuadros lipodistróficos, y está referenciado en OMIM como una patología de herencia autosómica dominante. Sin embargo, poco se conoce acerca de su fisiopatología, y los trabajos que lo han abordado de forma directa son escasos.

En el año 1975, J. Köbberling publicaba la descripción fenotípica de tres mujeres (probando, hermana y madre) con ausencia completa de grasa en extremidades y acúmulo anómalo en tronco y cara, todo ello asociado a complicaciones metabólicas derivadas de la resistencia a la insulina. Otros dos pacientes sin relación parental con las primeras presentaban un cuadro similar, y los autores hipotetizaron que se trataba de una lipodistrofia parcial de herencia autosómica dominante [260]. Aproximadamente una década después, Köbberling y Dunnigan publicaban un nuevo trabajo en el que clasificaban a las FPLD en dos subgrupos: tipo 1, con pérdida de grasa limitada a extremidades y tipo 2, con pérdida en extremidades, y también en tronco. En base a sus propios casos y a otros publicados, concluían que el cuadro afectaba exclusivamente a mujeres, y por tanto podría tratarse de un síndrome con herencia ligada a X, letal en el estado hemicígoto [261]. De nuevo 10 años más tarde, en 1996, se estudiaron 23 miembros de una misma familia dentro de la que al menos ocho, tanto hombres como mujeres, ofrecían características típicas de FPLD, y se volvía a plantear la opción de una herencia autosómica dominante [262].

Uno de los hándicaps de los trabajos iniciales es la falta de datos sobre mutaciones posteriormente relacionadas con las lipodistrofias familiares, no pudiendo excluirse que algunos de éstos pacientes las presentasen. No es el caso de un artículo más reciente publicado en *Diabetes Care* por Herbst et al. en el 2003, *Köbberling Type of Familial Partial Lipodystrophy. An underrecognized Syndrome* [258] en el que de las 13 mujeres clínicamente diagnosticadas de FPLD1 (ausencia de grasa en extremidades inferiores y obesidad abdominal), ninguna presentaba mutación patógena en las regiones codificantes de *LMNA* ni de *PPARG*. Si bien es cierto que no se descartaron mutaciones descubiertas con posterioridad, los datos clínicos y antropométricos referidos no orientan hacia ninguna de las hasta ahora conocidas.

Por lo tanto, nos encontramos ante un grupo heterogéneo de patologías, cada una de las cuales presenta peculiaridades en cuanto al fenotipo, la edad de inicio o las complicaciones. Dentro del síndrome Köbberling se englobarían aquellos casos en los que habiendo una alteración obvia en la distribución adiposa, ésta difiere de la observada para el esto de entidades (fundamentalmente presencia de obesidad abdominal), y en los que no se encuentran mutaciones conocidas.

Nuestra hipótesis de trabajo es que, al igual que en el resto de lipodistrofias familiares, las pacientes Köbberling presentan algún tipo de alteración (estructural y/o funcional) en el tejido adiposo de determinados compartimentos corporales, impidiendo el correcto depósito de grasa. Por otro lado, la existencia de agregación familiar orienta hacia una causa genética.

Teniendo esto en mente, y que en la práctica clínica habitual la FPLD1 parece ser más prevalente de lo que se ha descrito, nos planteamos reunir una cohorte de pacientes con fenotipo compatible, y estudiarlas a nivel clínico, bioquímico y molecular.

Como objetivos principales se plantearon cuatro:

- ✓ Determinar aquellos criterios que permitan el diagnóstico del síndrome de Köbberling: confirmar si existe o no lipodistrofia, y en tal caso cuáles son sus características y si es posible cuantificarla o establecer puntos de corte diagnósticos.
- ✓ Tratar de determinar cuáles son las complicaciones metabólicas presentes con mayor frecuencia en este subgrupo de pacientes, y el riesgo cardiovascular asociado.
- ✓ Determinar si existe la agregación familiar descrita y, en tal caso, el patrón de herencia más probable.
- ✓ Tratar de identificar posibles genes responsables.





3. SUJETOS

En la práctica habitual del endocrinólogo clínico no es raro recibir a mujeres con franco acúmulo de grasa a nivel de abdomen, tronco, cuello y axilas; pero panículo adiposo subcutáneo escaso o ausente en nalgas y piernas (y en mayor o menor grado, también en brazos). Ya antes de iniciar la entrevista médica, su propio aspecto físico ofrece pistas sobre el motivo de consulta y es posible que intuyamos que la paciente presenta diabetes con elevada resistencia a la insulina y dislipemia, entre otros. Por tanto, nos encontramos ante una entidad, la FPLD1, a la que se ha denominado síndrome, y a la que se alude de forma continuada en la literatura, pero de la que no se conocen las causas ni tampoco se ha definido de un modo concreto el tipo o el grado de pérdida de grasa.

Partiendo de esta base, y de que el diagnóstico de las lipodistrofias es clínico, hemos reclutado a una cohorte de pacientes con fenotipo concordante para síndrome de Köbberling. Ya que los hombres tienden a acumular grasa con preferencia en abdomen sobre extremidades, e identificar la afección en ellos es complejo, fueron excluidos del estudio (salvo un caso particular, que se investigó genéticamente, pero no fue incluido en el análisis estadístico). De hecho, los varones diagnosticados de lipodistrofia parcial suelen aparecer en el seno de estudios familiares, y raramente como caso índice.

Como grupos de comparación se utilizaron dos:

- Grupo de controles no lipodistróficos.
- Grupo de pacientes con FPLD2 tipo Dunnigan.

Las pacientes fueron divididas en premenopáusicas, postmenopáusicas, obesas y no obesas en cada uno de los grupos, estableciéndose como punto de corte arbitrario para la menopausia los 50 años, y para obesidad un IMC igual o superior a 30. Todas ellas dieron su consentimiento informado para la participación en el estudio y para la publicación de sus datos clínicos, bioquímicos y genéticos. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia.

3.1 CASOS

Se reclutaron a 98 mujeres de 20 a 81 años (media 52.45 ± 11.45), seleccionadas entre las que acudían a la consulta general del Servicio de Endocrinología y Nutrición del CHUS del año 2009 al 2015.

La selección fue realizada por dos especialistas basándose fundamentalmente en la ausencia de grasa en extremidades inferiores y nalgas, con exceso de tejido adiposo en abdomen, tronco, cuello, axilas y cara (*Tablas 3.1 y 3.2*). Tras obtener su consentimiento informado, las pacientes siguieron un protocolo que incluía: elaboración de una historia clínica personal y familiar detallada, exploración física minuciosa incluyendo cuantificaciones antropométricas, examen de composición corporal mediante DEXA, determinaciones analíticas completas y obtención de sangre venosa para estudio genético. En aquellos casos en los que fue posible, se estudió también a los familiares de primer grado.

Los criterios de exclusión fueron: existencia de otro tipo de lipodistrofia parcial, síndrome de Cushing, acromegalia, tratamiento crónico con corticoides, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, renal o hepática avanzadas y cáncer avanzado.

3.2 CONTROLES NO LIPODISTRÓFICOS

Como grupo control se seleccionaron a 60 mujeres de 21 a 81 años (media 48.8 ± 14.2) sin fenotipo lipodistrófico, reclutadas por los mismos profesionales encargados de identificar a los casos. Se trataba de mujeres equiparadas en edad e índice de masa corporal, que se seleccionaron entre las que acudían a la consulta de Endocrinología y Nutrición del CHUS (por diabetes, obesidad, dislipemia o alteración tiroidea, habitualmente) y entre la plantilla de trabajadoras del propio centro (personal de enfermería y auxiliares de clínica que acudieron voluntariamente).

Los criterios de exclusión fueron la presencia de fenotipo lipodistrófico o pseudolipodistrófico en el propio control o como antecedente familiar, además de los ya referidos para los casos.

3.3 GRUPO DE COMPARACIÓN – FPLD2

Consideramos que se obtendría información de especial relevancia mediante la comparación de las pacientes Köbberling con aquellas otras ya diagnosticadas de FPLD2 (que, recordemos, es la lipodistrofia parcial familiar de causa conocida más prevalente). Con esta finalidad se utilizó como segundo grupo control a 25 pacientes de entre 22 y 82 años (media 41 ± 16) diagnosticadas de lipodistrofia parcial familiar tipo 2 por mutación en *LMNA* en nuestro centro y seleccionadas a partir de la base de datos de la Unidad de Lipodistrofias del Servicio de Endocrinología del CHUS. Los criterios de exclusión empleados fueron los mismos que para casos y controles.

CRITERIOS MAYORES PARA LA INCLUSIÓN DE CASOS
<p>AUSENCIA DE GRASA EN EXTREMIDADES INFERIORES (ESENCIAL)</p> <p>AUSENCIA DE GRASA EN EXTREMIDADES SUPERIORES</p> <p>INICIO INFANTIL/PUBERAL DEL FENOTIPO</p> <p>PRESENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES</p>
CRITERIOS MENORES PARA LA INCLUSIÓN DE CASOS
<p>RATIO CINTURA/CADERA > 0.85[68]</p> <p>HIPERMUSCULARIDAD EN EXTREMIDADES</p> <p>GRADO ELEVADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA CUANTIFICADO MEDIANTE HOMA O SEGÚN NECESIDADES DIARIAS DE INSULINA</p> <p>HIPERTRIGLICERIDEMIA</p> <p>ESTEATOSIS HEPÁTICA CONFIRMADA MEDIANTE ULTRASONIDOS</p> <p>SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO</p> <p>PATOLOGÍA METABÓLICA DURANTE EL EMBARAZO</p>
CRITERIOS DE BAJA SOSPECHA PARA INCLUSIÓN DE CASOS
<p>INICIO TARDÍO DEL FENOTIPO (MADUREZ, POSTMENOPAUSIA)</p> <p>AUSENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES</p>

TABLA 3.1: Criterios utilizados en la selección de casos según exploración física y características clínicas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS	
Resistencia a la insulina [388-394]	HOMA-IR superior a 3.8, o necesidades diarias elevadas de insulina (por encima de 1.5 UI/Kg/día).
Diabetes [395]	A1C $\geq 6.5\%$ *. Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dL*. Glucemia 2 horas tras sobrecarga oral con 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dL. Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL . <i>*En al menos dos ocasiones, en ausencia de otros resultados inequívocos.</i>
Hiperlipemia [396, 397]	Colesterol total > 200 mg/dL. Triglicéridos > 150 mg/dL. LDL colesterol > 130 mg/dL. HDL colesterol < 60 (< 50 mg/dL en mujeres y < 40 mg/dL en varones). Ratio colesterol/HDL > 4 <i>*Los valores deseables varían para cada paciente según los scores de riesgo cardiovascular.</i>
Hipertensión [398]	En consulta: TAS ≥ 140 y/o TAD ≥ 90 . En domicilio (AMPA): TAS ≥ 135 y/o PAD ≥ 85 . En domicilio (MAPA): Diurna: TAS ≥ 135 y/o TAD ≥ 85 . Nocturna: TAS ≥ 120 y/o TAD ≥ 70 . 24 horas: TAS ≥ 130 y/o TAD ≥ 80 .
Síndrome del Ovario Poliquístico [399]	Hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) con disfunción ovulatoria (oligoanovulación y/o poliquistosis ovárica valorada mediante ecografía).
Macrosomía [400]	Recién nacido con peso superior a 4000 gramos
Diabetes Gestacional [395]	Curva de 2 horas tras administración de 75 g de glucosa oral, un valor alterado establece el diagnóstico: Basal ≥ 92 mg/dL Primera hora ≥ 180 mg/dL Segunda hora ≥ 153 mg/dL

TABLA 3.2: Criterios diagnósticos y puntos de corte aplicados durante la selección de casos y controles.
TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica; AMPA: Automedición domiciliar de presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de presión arterial (holter).

4. MÉTODOS

4.1 HISTORIA CLÍNICA

Las pacientes fueron interrogadas acerca de los siguientes puntos:

- Motivo de consulta por el cual eran remitidas a nuestro servicio.
- Antecedentes de alergia a fármacos.
- Antecedentes de hábitos tóxicos: tabaco, alcohol, sustancias de consumo ilegal.
- Antecedentes ginecológicos y obstétricos: edades de menarquia y menopausia, regularidad y duración de los ciclos, gestaciones, tratamientos de fecundación asistida, abortos, muertes perinatales, modalidad de parto, diabetes durante la gestación y/o macrosomía (peso del recién nacido superior a 4000 gramos [400]).
- Intervenciones quirúrgicas previas (incluyendo cirugía bariátrica).
- Antecedentes médicos conocidos: con especial atención a la presencia de obesidad, alteración en la homeostasis de la glucosa y su tiempo de evolución así como posibles complicaciones asociadas, hiperlipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer.
- Medicación prescrita y posología, incluyendo anticonceptivos.
- Antecedentes familiares de fenotipo similar, diabetes, hiperlipemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer. Diseño de árboles genealógicos.

La anamnesis dirigida se organizó con especial atención hacia:

En presencia de diabetes:

Edad de inicio: la posibilidad de acceso a la historia clínica electrónica facilitó en muchos casos la obtención de datos fiables en cuanto al momento real de inicio en la alteración glucémica y/o diabetes franca, con frecuencia infraestimada o diagnosticada tardíamente.

Complicaciones crónicas microvasculares: retinopatía confirmada mediante fondo de ojo, nefropatía confirmada mediante estudio de proteínas en orina, clínica de neuropatía periférica.

Complicaciones crónicas macrovasculares: historia conocida o clínica compatible con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro-vascular y/o arteriopatía periférica.

Complicaciones agudas: descompensaciones hiperglucémicas, hipoglucemias severas.

Requerimientos terapéuticos: antidiabéticos, unidades diarias de insulina.

En presencia de obesidad y/o hiperlipemia:

Tipo de hiperlipemia.

Eventos de pancreatitis aguda en posible relación con hipertrigliceridemia.

Presencia de esteatosis hepática, una vez descartado consumo excesivo de alcohol, mediante ecografía.



4.2 EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL

Una vez se establecía la sospecha clínica de lipodistrofia parcial según los rasgos fenotípicos (siendo esencial el aspecto lipoatrófico en extremidades inferiores), la exploración física se estructuraba con especial atención a:

Piel y faneras, estigmas de resistencia a la insulina y/o hiperlipemia:

Acantosis nigricans en nuca, flexuras u otras regiones corporales.

Xantomas, xantelasma, acrocordones, arco corneal.

Acné e hirsutismo (determinado mediante un valor superior a 8 en la escala de Ferriman y Gallwey modificada [401]).

Estigmas de otras endocrinopatías: fundamentalmente síndrome de Cushing y acromegalia.

Exploración específica de complicaciones de diabetes: exploración dirigida de neuropatía periférica, índice tobillo brazo ante sospecha de arteriopatía, presencia de pie diabético.

Cabeza y cuello: presencia de bocio. Presencia acúmulo excesivo de grasa: facies redondeada, sotabarba.

Cardiovascular y respiratorio: medición de la presión arterial, auscultación cardíaca para identificación de arritmias y soplos no conocidos. Auscultación pulmonar.

Abdomen: determinación de masas y visceromegalias, especialmente hepatomegalia.

Extremidades: fundamentalmente impresión de ausencia de grasa, hipermuscularidad y/o flebomegalia.

Otras: fuerza muscular (interrogatorio dirigido sobre clínica compatible con miopatía), manos pequeñas, hipoplasia mamaria.

4.3 ANTROPOMETRÍA

Los métodos antropométricos seguidos se describen en la *Tabla 4.1*. La medición de pliegues grasos se utilizó como marcador indirecto de los depósitos subcutáneos, basándonos en la relación pliegue/panículo adiposo más o menos constante reportada para determinadas zonas corporales [402-405].

MEDIDAS GENERALES	
Talla	Tras ayuno nocturno, en estadiómetro estándar.
Peso	Tras ayuno nocturno y en ropa interior, utilizando la báscula electrónica homologada del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
IMC	Cálculo mediante peso (kg) / altura ² (m ²).
CIRCUNFERENCIAS Mediante cinta métrica flexible, expresadas en centímetros. Cada medida se tomó tres veces por el mismo investigador, anotándose la media. Con el sujeto de pie.	
Cintura	Perímetro abdominal referenciado en crestas ilíacas.
Cadera	Perímetro de la cadera referenciado en trocánteres mayores.
Muslo	A nivel de la raíz de la extremidad no dominante.
Pantorrilla	Medido en tercio medio de pierna no dominante.
Braquial	Se determina el punto medio del brazo no dominante con el codo flexionado sobre el tórax, posteriormente se mantiene la extremidad relajada para medir la circunferencia en el punto marcado.
PLIEGUES CUTÁNEOS Mediante compás de pliegues (Cambridge Scientific Industries, Cambridge, MD), expresados en milímetros. Cada medida se tomó tres veces por el mismo investigador, anotándose la media. Con el sujeto de pie salvo para la pantorrilla; en el hemicuerpo no dominante.	
Bicipital	Con el brazo relajado, a lo largo del cuerpo y la mano en plano sagital. Se mide el pliegue a nivel de la línea media entre la fosa antecubital y el acromion, en la cara anterior del brazo.
Tricipital	Con el brazo no dominante relajado, paralelo al cuerpo y flexionado 90°. Se mide el pliegue en la cara posterior del brazo, en el punto medio entre el olécranon y el borde inferior del acromion.
Suprailíaco	Se agarra el pliegue sobre el borde superior de la cresta ilíaca, siguiendo la línea axilar anterior.
Subescapular	Hombros y brazos relajados. El calibrador se aplica aproximadamente un centímetro por debajo del pulgar y el índice, que agarran el pliegue a nivel del borde inferior de la escápula.
Muslo	Con la extremidad relajada y la rodilla ligeramente flexionada, el pliegue se toma en el plano medio sagital de la cara anterior del muslo, a nivel del punto medio entre el surco inguinal y el borde proximal de la rótula.
Pantorrilla	Con la pierna flexionada 90°, y el pie sobre el suelo. Se toma el pliegue en la cara posterior de la pierna, allí donde esta presente su diámetro mayor (cuantificado previamente mediante cinta métrica).

TABLA 4.1: Metodología utilizada para las mediciones antropométricas tanto en caso como en controles.

4.4 ESTUDIOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL (DEXA)

Mediante técnicas de absorciometría, que se han utilizado sistemáticamente como métodos de estudio de composición corporal desde hace más de medio siglo. Son consideradas el método de referencia en diferentes publicaciones y estudios poblacionales, como el NHANES (www.cdc.gov/nchs/nhanes). Para el presente trabajo se empleó un aparato de DEXA (Densitometría de absorción de rayos X), modelo Lunar DPX (GE Medical Systems, Pittsburgh, PA, USA), disponible en el Servicio de Endocrinología del CHUS, y sometido a controles de calidad y calibración periódicos.

El sistema DEXA (*Figura 4.1*) utiliza rayos X de doble energía como fuente de fotones. La atenuación del haz emitido es característica para cada tejido (grosor, composición, densidad), y se detecta en el lado opuesto al emisor. Se han desarrollado ecuaciones matemáticas capaces de traducir este valor de atenuación en masa de tejido óseo o blando. El hueso, formado por calcio, fósforo y escaso contenido líquido, ofrece la mayor resistencia al paso de los rayos X [406].



FIGURA 4.1: aparato de absorciometría disponible en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. El paciente se sitúa en decúbito supino, colocado según las demarcaciones de la camilla. La emisión de energía se realiza a través del brazo móvil, que recorre al paciente cráneo-caudalmente.

El paciente se sitúa en decúbito supino sobre la mesa de exploraciones (*Figura 4.1*), con las extremidades relajadas y en aducción. Debe acudir en ayunas de al menos 12 horas, evitando el esfuerzo físico excesivo previo y sin objetos metálicos sobre el cuerpo. El brazo móvil va emitiendo los rayos X “en abanico” mientras se desplaza cráneo-caudalmente durante escasos minutos. Las cuantificaciones mediante DEXA han sido validadas mediante comparación con otras técnicas [407-410].

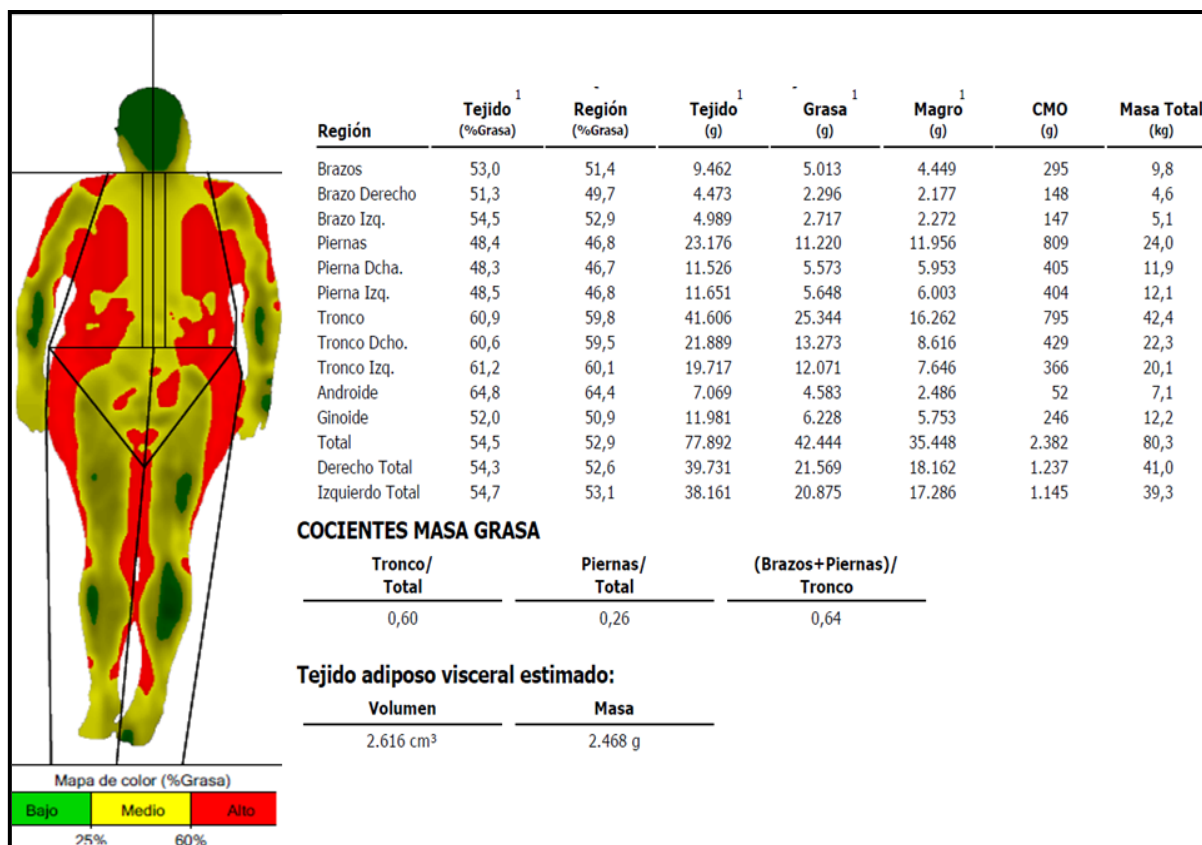


FIGURA 4.2: En el informe emitido por el aparato de absorciometría, se especifican la cantidad total y el porcentaje de grasa en cuerpo total y en los diferentes compartimentos anatómicos, así como la masa libre de grasa para cada uno de ellos. Se ofrecen además las masas óseas (CMO: Compartimento mineral óseo), una estimación del tejido adiposo visceral, y el cálculo de los cocientes de masa grasa.

El software externo del aparato cuantifica y analiza el grado de atenuación para los diferentes compartimentos corporales, y proporciona un informe con datos numéricos y gráficos (Figura 4.2).

Aunque la absorciometría fue tradicionalmente utilizada para el estudio de masa ósea (osteopenia y osteoporosis), progresivamente se han ido desarrollando equipos cada vez más sofisticados, que permiten el análisis de otros compartimentos, como el adiposo o el muscular. El DEXA analiza los compartimentos óseo (mayor atenuación de rayos X), tisular blando o masa magra (atenuación media) y graso (nivel más bajo de atenuación). Sin embargo, actualmente están disponibles ya aparatos de triple energía capaces de cuantificar directamente contenido líquido y proteico [411]. Para cuantificar la adiposidad central el sistema traza un rectángulo cuyos límites son: margen superior de L2, margen inferior de L4 y márgenes laterales internos de la caja torácica [411-413]. Es importante destacar que, tal como consta en su ficha técnica, el software Lunar DPX incluye algoritmos diseñados a partir de varias técnicas de medida y validados mediante tomografía computarizada, que permiten la estimación volumétrica de los compartimentos visceral y subcutáneo abdominales.

El DEXA presenta una serie de limitaciones, que han de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados: diferentes fórmulas y softwares en diferentes equipos, así como dificultades técnicas para el estudio de pacientes con obesidad mórbida.

4.5 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas en plasma, tras extracción de sangre venosa con el paciente en ayunas (al menos 12 horas) y a primera hora de la mañana (08:00-09:30 horas). Se recogieron también muestras de orina (toma única o 24 horas) para descartar proteinuria en pacientes diabéticas, e hipercortisolismo ante clínica sugestiva.

Las determinaciones fueron realizadas en el Laboratorio Central del CHUS, e incluyeron las habituales en la práctica clínica (hemograma, bioquímica básica incluyendo menú hepático y colesterol fraccionado), siendo más específicos de la presente tesis:

Perfil de homeostasis glucídica:

Glucemia basal: método de glucosa oxidasa en analizador (Yellow Springs Instruments Co., Yellow Springs, OH, USA).

Hemoglobina glicosilada: cromatografía de intercambio iónico en un sistema de cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA).

Insulina: mediante quimioluminiscencia (kit comercial Nichols Institute, CA, USA), en aquellas pacientes que no recibían tratamiento con insulina.

Marcadores de inflamación:

TNF α : ELISA (“Enzyme Linked Immunoassay”) (R&D Systems, Inc., MN, USA).

IL-6: ELISA (“Enzyme Linked Immunoassay”). (R&D Systems, Inc., MN, USA).

Leptina:

Leptina: ELISA (“Enzyme Linked Immunoassay”) (DRG International, Inc., USA).

4.6 OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Ecografía abdominal.

Ecocardiograma transtorácico: en aquellos casos en los que se encontraba un soplo cardíaco no conocido previamente y/o datos de insuficiencia cardíaca.

Ecografía tiroidea: en pacientes con sospecha de bocio en la exploración física.

4.7 ANÁLISIS DE GENES ASOCIADOS

4.7.1 AISLAMIENTO DE LEUCOCITOS

Extracción de muestra de sangre venosa en el hospital, y traslado a nuestro laboratorio (UETeM-CIMUS) ese mismo día, en tubo EDTA en frío. Con la finalidad de aislar los leucocitos, la muestra se procesó para lograr un gradiente de densidad, según el protocolo estándar [414]:

- 1) Se invierte el tubo varias veces, mezclando la muestra con suavidad, y se vierte el contenido lentamente en un tubo estéril de 30 ml, diluyendo 1:1 con PBS estéril.
- 2) Mediante una pipeta Pasteur estéril se vierte lentamente la muestra de sangre diluida sobre 3 ml de *Histopaque*® - 1077 (Sigma Aldrich) en un tubo cónico estéril.
- 3) Centrifugación a 600 g durante 30 minutos a temperatura ambiente, hasta la formación de una interfase opaca, correspondiente a los leucocitos.
- 4) Selección de la interfase con pipeta Pasteur estéril, y transferencia a un tubo Eppendorf estéril de 1.5 ml, conteniendo 0.5 ml de PBS estéril. Centrifugación a 240 g durante 10 minutos a 4°C.
- 5) Se descarta el sobrenadante, en la base del tubo permanece el precipitado correspondiente a los leucocitos, que se almacenan a -80° mientras no sean procesados.

4.7.2 EXTRACCIÓN DE ADN A PARTIR DE LEUCOCITOS

Para la extracción de ADN a partir de leucocitos [415] se empleó el *RealPure genomic DNA extraction kit* (Durrviz SL, España), según las instrucciones del fabricante.

- 1) Lisis celular añadiendo 600 µl de tampón de lisis, pipeteando el resultante, con posterior incubación a 55° C 15 minutos, dejando enfriar hasta temperatura ambiente.
- 2) Precipitación proteica añadiendo 360 µl de solución de eliminación, agitación vigorosa durante 30 segundos, con posterior centrifugación a 14000 g durante 5 minutos, a 4°C.
- 3) Se descarta el precipitado de proteínas y se añade el sobrenadante a otro tubo con 600 µl de isopropanol. Se mezcla el contenido por inversión hasta ver el ADN.
- 4) Centrifugado 14000 g durante 5 minutos a 4°C. Se descarta el sobrenadante.
- 5) Lavado del precipitado con 1 ml de etanol al 70%, y secado a temperatura ambiente.
- 6) Resuspensión del precipitado con solución de hidratación, de 50 a 100 µl, según el tamaño del precipitado.
- 7) Incubación 1 hora a 65° en termobloque, agitando periódicamente para dispersar el ADN.
- 8) Cuantificación de la concentración de ADN por espectrofotometría a $\lambda=260/280$ nm, en *BioMate 3 Spectrophotometer* (Thermo Spectronic, USA), y almacén a -20°C hasta su utilización.

4.7.3 SECUENCIACIÓN NGS EN PLATAFORMA ILLUMINA

Las técnicas NGS (Next generation sequencing, o tecnologías de segunda generación) permiten el análisis del ADN en un tiempo y coste varios órdenes de magnitud inferiores a la secuenciación clásica [416, 417]. Se emplearon para el análisis en paralelo de genes previamente asociados a lipodistrofias, así como otros candidatos seleccionados por su implicación en procesos de adipogénesis, metabolismos lipídico e hidrocarbonado, control del ciclo celular, formación de gotas lipídicas, funcionamiento mitocondrial y matriz extracelular, entre otros (Tabla 4.2).

Se diseñaron sondas de RNA biotinilado para hibridar con las regiones de interés (exones de los genes a secuenciar) mediante el programa Sure Design de Agilent Technologies (earray.chem.agilent.com/suredesign). Con dichas sondas en solución, se procede a la fabricación de librerías que incluyan cada muestra a analizar: fragmentación del ADN genómico de forma controlada a través de sonicación, e hibridación de las mismas con las sondas de Sure Select, para retener únicamente las zonas que interesa “leer”. Todo ello según el protocolo indicado por Agilent, Sure Select XT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Sequencing Library. La secuenciación de las librerías se llevó a cabo mediante la plataforma MiSeq de Illumina. La cobertura media alcanzada fue de 200X.

La secuenciación con tecnología ILLUMINA-SOLEXA se realiza sobre un soporte sólido, cubierto por primers o cebadores complementarios a los flancos de las secuencias de interés. Una vez añadidas al panel las muestras de ADN a estudio, se amplifican mediante PCR en puente: los 4 nucleótidos están marcados con fluoróforos distintos, de modo que cada vez que se incorpora uno de ellos a la superficie o cluster, se emite una señal específica, que es detectada (Figura 4.3) [417]. Los nucleótidos son de terminador reversible (bases RT), deteniendo la reacción. Los nucleótidos no unidos se lavan para continuar con el ciclo, tras eliminar el terminal de bloqueo, permitiendo continuar con la síntesis de la cadena. Es decir, por cada ciclo se incorpora un único nucleótido.

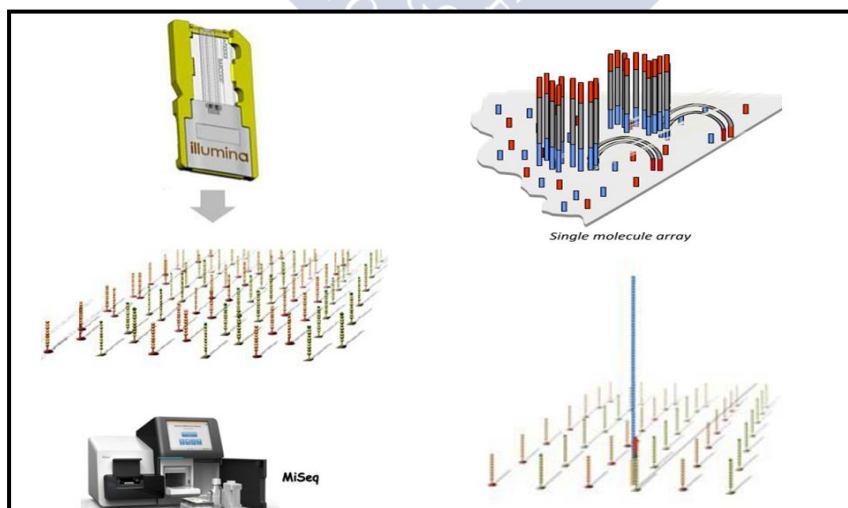


FIGURA 4.3: Los fragmentos de ADN a estudio se amplifican mediante PCR en puente dentro de la plataforma ILLUMINA.

La gestión de los datos generados consta de varios pasos [417]:

- Lectura de la secuencia: qué nucleótido se ha ido uniendo progresivamente, y su calidad. Información aportada por la propia máquina.
- Alineación de las secuencias contrastadas con el genoma humano en un archivo denominado BAM, para buscar las posibles diferencias, que serán reportadas en otro archivo denominado VCF.
- En un último paso habrá que determinar la significación de las diferencias encontradas. Para evitar errores es fundamental que las regiones de interés se encuentren bien cubiertas (coberturas horizontal y vertical o profundidad de lectura), así como disponer de secuencias tanto en sentido *forward* como *reverse*. En nuestro caso, las variantes detectadas fueron confirmadas mediante secuenciación Sanger (ver a continuación).
- Para valorar la posible patogenicidad de las variantes detectadas se utilizaron programas de predicción in silico (Sift, PolyPhen-2, Mutation Taster, Condel), así como búsqueda bibliográfica y en bases de datos (1000g, ClinVar, dbSNP, LOMD, HGMD). El programa SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) valora el grado de conservación de los nucleótidos en una secuencia determinada a lo largo de la evolución, indicando de algún modo la relevancia de los mismos para la funcionalidad de la proteína, y por tanto lo deletérea que podría resultar una variante en ese lugar. El portal en línea PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/bgi.shtml>) permite predecir el efecto de una mutación dada sobre la proteína, en base a consideraciones físicas y comparativas. Mutation Taster hace referencia a otro software en línea (<http://www.mutationtaster.org/>), pero que a diferencia de PolyPhen, que solo se aplica a mutaciones puntuales, analiza también inserciones y deleciones. El programa CONDEL (<http://bg.upf.edu/fannsdb/>) combina todas las herramientas anteriores en una sola, para minimizar el número de falsos positivos y negativos obtenidos con cada una de ellas de forma independiente. LRT (<http://varianttools.sourceforge.net>) se utiliza también para medir la alteración de un SNP, calculando la probabilidad de la variante conservada en relación a un modelo neutral. Aunque todas estas herramientas fueron utilizadas en algún momento a lo largo de la presente tesis, se especificarán solo los valores obtenidos para LRT_PRED, por su simplicidad interpretativa.

En la *Tabla 4.2* se enumeran los genes incluidos en el panel.

4.7.4 AMPLIFICACIÓN MEDIANTE PCR Y SECUENCIACIÓN SANGER

Las variantes encontradas por NGS fueron comprobadas mediante secuenciación directa sobre fragmentos de ADN, amplificados previamente por PCR en nuestro laboratorio. Los oligonucleótidos utilizados en la reacción PCR se diseñaron con el programa *Primer3Plus* (<http://www.primer3plus.com/cgi-bin/dev/primer3plus.cgi>), y la síntesis solicitada a Sigma-Aldrich (en la *Tabla 4.3* se especifican los cebadores utilizados para aquellas variantes confirmadas).

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA, PCR [415]: Se utilizó la polimerasa *MyTaq HS DNA Polymerase* (Bioline, ref- BIO-21111). La reacción se condujo en un volumen total de 25 μ l, con 16.8 μ l de agua, 5 μ l de tampón *MyTaq 5x*, 1 μ l (5 μ M) de *primer forward*, 1 μ l (5 μ M) de *primer reverse*, 0.2 μ l de enzima *MyTaq HS* y 1 μ l de ADN (100 μ g/ml). Se utilizó el termociclador *Flexcycler*, de Analytic Jena. Las condiciones se especifican a continuación:

- 95°C, 1 minutos (desnaturalización)
- 95°C, 15 segundos (desnaturalización)
- 35 ciclos a temperatura de anillamiento (especificada para cada caso en la *Tabla 4.3*).
- 72°C, 10 segundos (extensión)
- 72°C, 10 minutos (elongación)

Para comprobar la correcta amplificación de los fragmentos se realizaron electroforesis en gel de agarosa al 1% con *RealSafe*, visualizadas por excitación ultravioleta en *QUANTUM ST4-1000/26MX* (Ecogen, Madrid, España).

PURIFICACIÓN ENZIMÁTICA Y REACCIÓN DE SECUENCIA (FLUOROCROMOS):

Posteriormente los fragmentos se purificaron con el kit *ExoStar 1-step* (GE HealthCare, Piscataway, NJ, USA), según las instrucciones del fabricante: Para retirar los dNTPs y los primers no incorporados, se mezclaron 2.5 μ l del producto de PCR con 1 μ l de la exonucleasa proporcionada por el fabricante (*illustra Exonuclease I* mezclada con fosfatasa alcalina, o *ExoStar 1-step*). El resultante final se procesó en el termociclador (37°C durante 15 minutos, 80°C durante 15 minutos), y se conservó hasta su uso a 4°C.

Una vez purificados los fragmentos, se prepararon para la secuenciación mediante el kit *ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Para ello, en un volumen total de 10 μ l se incluyeron 5.5 μ l de agua, 2 μ l del producto *BigDye® Terminator v1.1, v3.1 5x Sequencing Buffer* (4°C), 1 μ l del *Primer* 5 μ M (-F o -R), 1 μ l del producto *ExoStar 1-step* y 0.5 μ l de *BigDye® Terminator v3.1 Ready Reaction Mix* (-20°C, mantenido en la oscuridad). El programa del termociclador fue:

96°C	5 minutos	} 35 ciclos
96°C	10 segundos	
50°C	5 segundos	
60°C	4 minutos	
4°C	∞	

PURIFICACIÓN EDTA/ETANOL:

Para una muestra se emplearon 2.5 µl de EDTA 125 mM (4°C) y 30 µl de etanol puro (-20°C). La mezcla resultante (turbia) se agitó bien, y se añadió con un volumen de 32.5 µl / muestra. Los pasos siguientes fueron:

- Agitación fuerte e incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, en oscuridad.
- Centrifugación 20.817 g, 20 minutos, a 4°C (*max speed, 14.000 rpm, Eppendorf 5417R*).
- Eliminación del sobrenadante por capilaridad con punta fina sin tocar las paredes.
- Se añadieron 30 µl de etanol 70% (-20°C), y el resultante se agitó con fuerza.
- Centrifugación 20.817 g, 10 minutos, a 4°C.
- Se eliminó el sobrenadante por capilaridad con punta fina sin tocar las paredes, y se dejó secar unos 20 minutos en oscuridad.
- Conservación a -20°C hasta resuspender en 10 µl formamida (referencia 4311320, *Hi-Di™formamide*, 25 ml, Applied Biosystems, vendido por Life Technologies).

SECUENCIACIÓN SANGER:

La secuenciación de los productos resultantes se ejecutó por electroforesis capilar, utilizando el equipo para el análisis automatizado *ABI PRISM 3100* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Para cada fragmento se secuenciaron dos cadenas.

Para la lectura de los electroferogramas resultantes y la comprobación de las variantes, se utilizó el software *DNA Baser*, disponible *online*.

GENES RELACIONADOS CON LIPODISTROFIA INCLUIDOS EN EL PANEL ILLUMINA	
NOMBRE (ID) CROMOSOMA	COMENTARIOS
RESPONSABLES DE LIPODISTROFIAS FAMILIARES O CANDIDATOS	
AGPAT2 (10555) Cr 9q34	<ul style="list-style-type: none"> - <i>1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2</i> - CGL – Recesivo. Ver texto. - Síntesis triglicéridos
AKT2 (208) Cr 19q13	<ul style="list-style-type: none"> - <i>AKT serine/threonine kinase 2</i> - FPLD – Dominante. Ver texto. - Vía señalización insulina
BANF1 (8815) Cr 11q13.1	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Barrier to autointegration factor 1</i> - Síndrome progeroide. Ver texto.
BSCL2 (26580) Cr 11q13	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Seipin lipid droplet biogenesis associated</i> - CGL – Recesivo. Ver texto. - Retículo endoplásmico
CAV1 (857) Cr 7q31.1	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Caveolin 1</i> - CGL – Recesivo. Ver texto. - Caveolas
CIDEC (63924) Cr 3p25.3	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Cell death-inducing DFFA-like effector c</i> - FPLD – Recesivo. Ver texto. - Cubierta gota lipídica
LMNA (4000) Cr 1q22	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lamin A/C</i> - FPLD, MAD, HGPS – Dominante. - Membrana nuclear
LMNB1 (4001) Cr 5q23.2	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lamin B1</i> - Síndrome de Barraquer Simons (sugerido) [418] - Membrana nuclear
PPARG (5468) Cr 3p25	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Peroxisome proliferator activated receptor gamma</i> - FPLD – Dominante. Ver texto. - Receptor nuclear, diferenciación adipocitos
PLIN1 (5346) Cr 15q26	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Perilipin 1</i> - FPLD – Dominante. Ver texto. - Cubierta gota lipídica
PTRF (284119) Cr 17q21.2	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Polymerase I and transcript release factor</i> - CGL – Recesivo. Ver texto. - Caveolas
ZMPSTE24 (10269) Cr 1q34	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Zinc metallopeptidase STE24</i> - MAD – Dominante. Ver texto. - Metaloproteasa (maduración prelamina A)
DIFERENCIACIÓN ADIPOCITARIA	
ADIPOQ (9370) Cr 3q27	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adiponectin</i>
CEBPA (1050) Cr 19q13.1	<ul style="list-style-type: none"> - <i>CCAAT/enhancer binding protein alpha</i> - Ratón lipodistrófico [419, 420, 421]
CEBPB (1051) Cr 20q13.1	<ul style="list-style-type: none"> - <i>CCAAT/enhancer binding protein beta</i> - Ratón lipodistrófico [419, 420, 421]
DLK1 (8788) Cr 14q32	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Delta like non-canonical Notch ligand 1. PREF1.</i>
FABP4 (2167) Cr 8q21	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Fatty acid binding protein 4</i> - Ratón lipodistrófico [419, 422, 423] - Transporte ácidos grasos libres
LEP (3952) Cr 7q31.3	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Leptin. Ob.</i>
MED1 (5469) Cr 17q12 –	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Mediator complex subunit 1. PPARBP.</i> - Adipogénesis
PPARGC1A (10891) Cr 4p15.1	<ul style="list-style-type: none"> - <i>PPARG coactivator 1 alpha</i>

SLC2A4 (6517) Cr 17p13	- <i>Solute carrier family 2 member 4. GLUT4</i> - Transportador de glucosa
SREBF1 (6720) Cr 17p11.2	- <i>Sterol regulatory element binding transcription factor 1. SREBP1.</i> - Ratón lipodistrófico [419, 424]
GOTAS LIPÍDICAS	
ABHD5 (51099) Cr 3p21	- <i>Abhydrolase domain containing 5.</i>
PLIN2 (123) Cr 9p22.1	- <i>Perilipin 2</i>
PLIN5 (440503) Cr 19p13.3	- <i>Perilipin 5</i>
SCP2 (6342) Cr 1p32	- <i>Sterol carrier protein 2</i>
SÍNTESIS DE LÍPIDOS	
CYP19A1 (1588) Cr 15q21.1	- <i>Cytochrome P450, family 19, subfamily a, polypeptide 1</i> - Aromatasa P450
DGAT1 (8694) Cr 8q24.3	- <i>Diacylglycerol O-acyltransferase 1</i> - Síntesis triglicéridos
FASN (2194) Cr 17q25	- <i>Fatty acid synthase</i> - Síntesis triglicéridos
LIPE (3991) Cr 19q13.2	- <i>Lipase E, hormone sensitive type</i>
LPIN1 (23175) Cr 2p25.1	- <i>Lipin 1</i> - Ratón lipodistrófico [419, 425] - Síntesis triglicéridos
LPL (4023) Cr 8p22	- <i>Lipoprotein lipase</i> - Captura ácidos grasos libres
PPAP2A (8611) Cr 5q11	- <i>Phosphatidic acid phosphatase type 2A</i> - Síntesis diacilglicéridos
PNPLA2 (57104) Cr 11p5.5	- <i>Patatin like phospholipase domain containing 2</i> - Hidrólisis triglicéridos
SCD (6319) Cr 10q24.31	- <i>Stearoyl-CoA desaturase</i> - Desaturasa D9
MEMBRANA NUCLEAR	
AKAP8L (26993) Cr 19p13.12	- <i>A-kinase anchoring protein 8 like</i>
EMD (2010) Cr Xq28	- <i>Emerin</i>
LBR (3930) Cr 1q42.1	- <i>Lamin B receptor</i>
LEMD3 (23592) Cr 12q14	- <i>LEM domain containing 3. MAN1</i>
LMNB2 (84823) Cr 19p13.3	- <i>Lamin B2</i>
THY1 (7070) Cr 11q23.3	- <i>Thy-1 cell surface antigen. CD90</i>
TMPO (7112) Cr 12q22	- <i>Thymopoietin. LAP2</i>
CAVEOLAS	
CAV2 (858) Cr 7q31.1	- <i>Caveolin 2</i>
DNM1 (1759) Cr 9q34	- <i>Dynamin 1</i> - Endocitosis mediada por clatrina
FLOT1 (10211) Cr 6p21.3	- <i>Flotillin 1</i>
FLOT2 (2319) Cr 17q11-q12	- <i>Flotillin 2</i>
PLD2 (5338) Cr 17p13.1	- <i>Phospholipase D2</i> - Síntesis fosfolípidos
CICLO CELULAR	
CCND3 (896) Cr 6p21	- <i>Cyclin D3</i> - Ratón lipodistrófico
STEM CELLS	
AMPH (273) Cr 7p14-p13	- <i>Amphiphysin</i>
BMPR1A (657) Cr 10q22.3	- <i>Bone morphogenetic protein receptor type 1A</i> - TGFB

CTNNB1 (1499) Cr 3p21	- <i>Catenin beta 1</i> - Ruta Wnt-beta Catenina
FZD1 (8321) Cr 7q21	- <i>Frizzled class receptor 1</i> - Ruta wnt - beta Catenina
MSTN (2660) Cr 2q32.2	- <i>Myosatin</i> - TGF beta
PDGFRA (5156) Cr 4q12	- <i>Platelet derived growth factor receptor alpha</i>
PDGFRB (5159) Cr 5q33.1	- <i>Platelet derived growth factor receptor beta</i>
TGFB2 (7042) Cr 1q41	- STEM cells-TGFbeta
TGFB1 (7046) Cr 9q22	- <i>Transforming growth factor beta receptor 1</i> - TGFbeta
SÍNTESIS FOSFOLÍPIDOS	
CDIPT (10423) Cr 16p11.2	- <i>CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyltransferase</i>
CEPT1 (10390) Cr 1p13.3	- <i>Choline/ethanolamine phosphotransferase 1</i>
CRLS1 (54675) Cr 20p13-p12.3	- <i>Cardiolipin synthase 1</i>
GPAM (57678) Cr 10q25.2	- <i>Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial</i> - Síntesis ácido lisofosfatídico
POROS NUCLEARES	
KPNB1 (3837) Cr 17q21.32	- <i>Karyopherin subunit beta 1</i> - Complejo de poro nuclear, importina
NRIP1 (8204) Cr 21q11.2	- <i>Nuclear receptor interacting protein 1</i> - Ratón lipodistrófico [419, 426]
NUP62 (23636) Cr 19q13.33	- <i>Nucleoporin 62</i> - Complejo de poro nuclear
NUP153 (9972) Cr 6p22.3	- <i>Nucleoporin 153</i> - Complejo de poro nuclear
RANBP2 (5903) Cr 2q12.3	- <i>Nucleoporin 358</i> - Complejo de poro nuclear
RECEPTORES HORMONALES	
AR (367) Cr Xq12	- <i>Androgen receptor</i>
ESR1 (2099) Cr 6q25.1	- <i>Estrogen receptor 1 (alpha)</i>
ESR2 (2100) Cr 14q23.2	- <i>Estrogen receptor 2 (beta)</i>
PGR (5241) Cr 11q22-q23	- <i>Progesterone receptor</i>
PGRMC1 (10857) Cr Xq22-q24	- <i>Progesterone receptor membrane component 1</i>
VDR (7421) Cr 12q13.11	- <i>Vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor</i>
DIFERENCIACIÓN ÓSEA – MATRIZ EXTRACELULAR	
BGLAP (632) Cr 1q25-q31	- <i>Bone gamma-carboxyglutamate protein</i> - Osteocalcina
BMP2 (650) Cr 20p12	- <i>Bone morphogenetic protein 2</i> - Agonista BMPR1A (<i>Bone morphogenetic protein receptor, type 1A</i>)
BMP6 (654) Cr 6p24-p23	- <i>Bone morphogenetic protein 6</i> - Agonista BMPR1A (<i>Bone morphogenetic protein receptor, type 1A</i>)
BMP7 (655) Cr 20q13	- <i>Bone morphogenetic protein 7</i> - Agonista BMPR1A (<i>Bone morphogenetic protein receptor, type 1A</i>)
COL1A1 (1277) Cr 17q21.33	- <i>Collagen type I alpha 1 chain</i>
SPARC (6678) Cr 5q31.3-q32	- <i>Secreted protein acidic and cysteine rich</i> - Osteonectina: síntesis matriz extracelular

TNFSF11 (8600) Cr 13q14	- <i>Tumor necrosis factor superfamily member 11</i> - Diferenciación osteoclastos
TNFRSF11B (4982) Cr 8q24	- <i>TNF receptor superfamily member 11b</i> - Regulador resorción ósea (OPG)
ESTEROIDOGÉNESIS	
AGRP (181) Cr 16q22	- <i>Agouti related neuropeptide</i>
AGTR1 (185) Cr 3q24	- <i>Angiotensin II receptor type 1</i>
AGTR2 (186) Cr Xq22-q23	- <i>Angiotensin II receptor type 2</i>
CYP11A1 (1583) Cr 15q23-24	- <i>Cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1</i>
CYP17A1 (1586) Cr 10q24.3	- <i>Cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1</i>
HSD11B1 (3290) Cr 1q32-41	- <i>Hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1</i>
NR1H3 (10062) Cr 11p11.2	- <i>Nuclear receptor subfamily 1 group H member 3. LXRα</i>
NR1H2 (7376) Cr 19q13.3	- <i>Nuclear receptor subfamily 1 group H member 2. LXRβ</i>
MC4R (4160) Cr 18q22	- <i>Melanocortin 4 receptor</i>
SRD5A1 (6715) Cr 5p15	- <i>Steroid 5 alpha-reductase 1</i>
SRD5A2 (6716) Cr 2p23	- <i>Steroid 5 alpha-reductase 2</i>
STAR (6770) Cr 8p11.2	- <i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>

TABLA 4.2: Genes incluidos para su estudio en la plataforma ILLUMINA. FPLD: Familiar partial lipodystrophy; MAD: Mandibuloacral dysplasia; HGPS: Hutchinson Gilford progeria syndrome; CGL: Congenital generalized lipodystrophy.



CEBADORES UTILIZADOS EN EL ANÁLISIS POR PCR PARA SECUENCIACIÓN SANGER (GENES EN LOS QUE SE CONFIRMÓ VARIANTE)		Tª
ABHD5-001 (ENST00000458276) Variante D9G: exón 1 (ENSE00001824591)	F: CGGGAGAACTAGTGCATGCT R: TATACAACAACGGGGCGGAC	65
ABHD5-001 (ENST00000458276) Variante R114L: en exón 3 (ENSE00003521589)	F: TGGTTGCTCTGAGAATACTTCCC R: GGTCATCAGTTGTGGTGTGG	55
BMP7-001 (ENST00000395863) Variante N321S : en exón 5 (ENSE00003614759)	F: GCATTGGCACCTCCCTTAGT R: ATGGGAATGAGGTGCATGCA	59
COL1A1-001 (ENST00000225964) Variante P205A: en exón 8 (ENSE00003621866)	F: TGGGTATCCAGAGGAGGTGG R: AAAAGAAGGGGAAGGCTGGG	59
CYP11A1-001 (ENST00000268053) Variante E314K: en exón 5 (ENSE00003598172)	F: GTGCTCAGTAAAACGGCAGC R: CCTCAAATCATGCCCTGGGT	59
DGAT1-001 (ENST00000332324) Variante K152R: en exón 5 (ENSE00003564010)	F: CCCCATCCAGGTGGTTTCTC R: AACCAGTAAGACCACAGCCG	62
ESR1-201 (ENST00000440973) Variante T563A: en exón 10 (ENSE00001128501)	F: GCTCGGGTTGGCTCTAAAGT R: TCTGAGCCCCAACCCATAGA	58
ESR2-001 (ENST00000341099) Variante R254*: en exón 5 (ENSE00003539676)	F: ATCTTTGGTACGTGCCCCAC R: CTAGGCACAGCTCATGGACC	60
FASN-001 (ENST00000306749) Variante P617L : en exón 11 (ENSE00002445306)	F: AGGAGCTGCAGTGTTGAGTC R: CTCTATCCTACGGGGGCCAG	62
FASN-001 (ENST00000306749) Variante E939G : en exón 18 (ENSE00002502969)	F: ATAGTGTGGAAGACGCTGGC R: TTGGGCAGCAGTGTAGTCAG	62
FASN-001 (ENST00000306749) Variante V1389L: en exón 24 (ENSE00001163328)	F: TTTCTGCTCCTGCACACACT R: GAGACAGTTCACCAAGCCCA	63
FASN-001 (ENST00000306749) Variante R1462Q : en exón 25 (ENSE00001163322)	F: CTGGTGGGCCTGAAGAAGTC R: CGTTCATCACCAGGTCTCCC	63
FASN-001 (ENST00000306749) Variante P1779L : en exón 31 (ENSE00001163286)	F: CGCTTCCTCTCTTACCAGG R: AGGAAGATAGCCATGCCTGC	63
GPAM-001 (ENST00000348367) Variante I386T: en exón 12 (ENSE00000811865)	F: TGACAGGCCGCGAGTTAATGA R: TGTCGAGCCTGATATCTCCCA	55
HSD11B1-002 (ENST00000367028) Variante A236V: en exón 7 (ENSE00001068294)	F: ACCTCTAACTGCTCCCACCA R: TTGCATGTCTCTGGGGACAC	57
LIPE-001 (ENST00000244289) Variante A194V: en exón 1 (ENSE00001162583) Variante S234P: en exón 1 (ENSE00001162583)	F: GTGCTGCTCACTCAACAGGA R: CTGTGATTCCGAGCACTGGT	59

LPL-001 (ENST00000311322) Variante T379I: en exón 7 (ENSE00001206548)	F: GATCTCCCTAGCACCCCTCA R: ATCGCTCTCTGCTTCTGCTG	57
MED1-001 (ENST00000300651) Variante P286S: en exón 12 (ENSE00003495932)	F: AGCATGTCTGGGAATTGGGG R: CTGGGATTGGCTGGGGAAAT	58
MSTN-001 (ENST00000260950) Variante A154T: en exón 2 (ENSE00000783895)	F: TGGAGGGGTTTTGTTAATGGGA R: ATTGGGTACAGGGCTACCGT	54
NR1H2-001 (ENST00000253727) Variante S2F: en exón 3 (ENSE00003490353)	F: AAAGCAGGTGGATTGGACCT R: CATCAGTGCCTGGGACATCA	60
NRIP1-002 (ENST00000400202) Variante H221R: en exón 3 (ENSE00001541968)	F: TTGCTAGCTGGCATGGTTGA R: ACTGCCAACATCCTTCTGGC	56
NRIP1-002 (ENST00000400202) Variante V475L: en exón 3 (ENSE00001541968)	F: TGACCAACCTGTTCCCTGG R: AGAGCAGAGACCCAGCAAAC	55
NRIP1-002 (ENST00000400202) Variante S803L: en exón 3 (ENSE00001541968)	F: CTGTCCTCCAGTTGCTCCTG R: GGGGCACTGTGATTGTTTGC	55
PDGFRA-001 (ENST00000257290) Variante G79D: en exón 3 (ENSE00003680752)	F: GGGGCTTGGTGGAGCTATTT R: TGCCTGCCTTCAAGCTCATT	58
PDGFRB-001 (ENST00000261799) Variante P345S : en exón 7 (ENSE00003648053)	F: AAATTCGCCCCCTTCTCCAG R: CTGGGTGATCATCTGACCGG	62
PDGFRB-001 (ENST00000261799) Variante S408C: en exón 8 (ENSE00003652119)	F: TGAGGCTGGAGATTTGCTGG R: AGTGGGTCACTGGCCTAGAA	60
PDGFRB-001 (ENST00000261799) Variante E485K: en exón 10 (ENSE00003682400) Variante R502Q: en exón 10 (ENSE00003682400)	F: ACAGAGGCAGGATTCAGTGC R: CTGTGGGTACATGGGCACAT	60
PDGFRB-001 (ENST00000261799) Variante R922H: en exón 20 (ENSE00003517537)	F: GGCTCTCACATTCTGGCTGT R: ATGAGGCCACACAGAGCAAA	59
PGR-001 (ENST00000325455) Variante P186L: en exón 1 (ENSE00001204729)	F: CCCGAACTTCCCGAAGATCC R: GCGTGATTGAGAGGCAGGAT	64
PLD2-001 (ENST00000263088) Variante R490C: exón 15 (ENSE00003475241) Variante P497L: exón 15 (ENSE00003475241)	F: TGAGCCGAGATTGTGCCATT R: ACCCCTCTCATCCCACTCTC	59
PLD2-001 (ENST00000263088) Variante T569A: exón 17 (ENSE00003484430)	F: CGCTGGAACCTCACCAAGgt R: CTGGGACTACAGGTACGCAC	59
PLD2-001 (ENST00000263088) Variante R873Q: exón 25 (ENSE00002681387) Variante P928T: exón 25 (ENSE00002681387)	F: TATGGGGGAAGGGGTCTAGC R: TGAGCTCTGGGACTCTCTCC	61
PLIN1-001 (ENST00000300055) Variante T82I: exón 3 (ENSE00001106925)	F: TCAGGCTAGTTGCACCATTG R: CTGGGCCATAGATAGGCATC	60

PLIN1-001 (ENST00000300055) Variante S348L: exón 8 (ENSE00001106920)	F: GTGGCAGAATAGGCCTGAAG R: CCAGAGGAGTAGGGGAAAGG	60
PLIN5-001 (ENST00000381848) Variante G267D: en exón 7 (ENSE00003524826)	F: CTGAGGCCAGATCAGTGGTC R: GAGGGAGGGAAAGCGAGAAG	60
SLC2A4-001 (ENST00000317370) Variante T79S: en exón 3 (ENSE00001276536)	F: CCTGGTCCTTGCTGTGTTCT R: TGCCCGTGAGTACCTGAGTA	60
SLC2A4-001 (ENST00000317370) Variante A358V: en exón 9 (ENSE00003593177)	F: TCTTCGAGACAGCAGGGGTA R: CAGACCACAATCCCAGCAGA	61
STAR-001 (ENST00000276449) Variante T47M : en exón 2 (ENSE00003523986)	F: GCTCTAGTTCAGGTCCTGC R: TGGATACACAGCCGAGGAGA	60
STAR-001 (ENST00000276449) Variante R121W : en exón 4 (ENSE00003574459)	F: CCTGACCTTGTGATCCACCC R: AGGCATGTTCCCGAAGTCTG	60
TGFBR1-001 (ENST00000374994) Variante V153I: en exón 3 (ENSE00003462927)	F: GGGTTGCCACCTACAGTGTT R: ACCACCATGGAGCTGACTTA	54
TMPO-001 (ENST00000266732) Variante R274K: en exón 4 (ENSE00001154521)	F: CTA CTCCCTCTGGTGGTGGA R: CACCCTGGACCAACAGAGAA	56
ZMPSTE24-001 (ENST00000372759) Variante G343E: en exón 8 (ENSE00000768297)	F: ATGTGGAGCAGTGGTTCAGG R: CTCACCATGTTCCAGGTGCT	54

TABLA 4.3: Primers utilizados en las reacciones de PCR. Entre paréntesis se especifican las numeraciones en la base de datos ENSEMBLE para cada gen y para cada exón. T^a: Temperatura de anillamiento. F: Forward. R: Reverse.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El conjunto de datos clínicos, bioquímicos, antropométricos, y de composición corporal fue analizado con el paquete estadístico SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se determinó si las variables continuas seguían una distribución normal o no mediante el test de Kolmogorov Smirnov (para $N > 50$) y Shapiro Wilk (para $N < 50$). Las pruebas de significación estadística utilizadas para comparar resultados entre grupos están resumidas a continuación:

- Para variables cualitativas: chi cuadrado.
- Para variables cuantitativas con distribución normal: T-Student, o ANOVA (más de dos categorías).
- Para variables cuantitativas con distribución no normal o $N < 20$: Mann Whitney, o Kruskal Wallis (más de dos categorías).

En este trabajo consideramos significativos los resultados con $p < 0.05$. Para el análisis post hoc se aplicó el test de Bonferroni.

Para el caso particular de la distribución corporal de grasa, nos pareció interesante categorizar a las pacientes siguiendo un criterio cuantitativo: fueron divididas en tres tertiles según el porcentaje de grasa en extremidades inferiores. La idea era conocer si existen, entre dichos tertiles, diferencias en cuanto a parámetros metabólicos y complicaciones. Utilizamos el análisis de la curva ROC (Receiver operating characteristic), para establecer la capacidad de “screening” de varios cocientes calculados a partir de los depósitos adiposos tronculares y de extremidades inferiores [8]. El área bajo la curva (AUC) permitió seleccionar el cociente más rentable para el “screening” de FPLD1. Un valor de AUC superior a 0.8 se corresponde con una excelente capacidad de discriminación [427]. El punto de corte óptimo para cada ratio se definió como aquel en el cual la sensibilidad era superior a 0.8, el valor 1-especificidad, inferior a 0.2, y el resultado del índice de Youden (sensibilidad + especificidad – 1) más alto [428].

Por último, dadas las influencias hormonales en la distribución de la grasa, realizamos varios subgrupos de comparación teniendo en cuenta el estado menstrual y el índice de masa corporal: obesas premenopáusicas, obesas postmenopáusicas, no obesas premenopáusicas y no obesas postmenopáusicas.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANTROPOMÉTRICOS GENERALES

	CONTROL (n=60)	KÖBBERLING (n=98)	DUNNIGAN (n=25)
Edad (años)	48.8±14.2	52.5±11.5	40.7±16.1
Menopausia (%)	53	59	28 †*
IMC (kg/m ²)	32.1±8.2	34.6±4.7*	24.6±3.4 †*
Circunferencia cintura	99.40±19.18	109.43±10.71*	85±28 †*
Circunferencia cadera	114.85±17.07	106.79±10.36*	92±29 †*
Circunferencia muslo	55.45±6.06	52.60±5.56*	45.31±3.29 †*
Cociente cintura/cadera	0.86±0.1	1.02±0.1*	0.92±0.29 †*
Cociente cintura/muslo	1.85±0.31	2.07±0.25*	1.82±0.18 †*
Pliegue tricipital (mm)	35.0±12.1	26.4±11.4*	6.2±4.3 †*
Pliegue bicipital (mm)	27.2±12.4	21.9±10.7*	5.2±3.3 †*
Pliegue subescapular (mm)	36.2±15.2	42.2±11.6*	22.9±11.9 †*
Pliegue suprailíaco (mm)	42.9±17.6	41.8±14.1	13.1±9.6 †*
Pliegue muslo (mm)	37.2±16.5	20.5±10.7*	5.5±5.4 †*
Pliegue pantorrilla (mm)	20.2±12.7	6.3±4.4*	3.6±1.6 †*

TABLA 5.1: Los datos se muestran como porcentajes (especificado con el símbolo %), o como las medias ± desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control; †: p <0.05 versus grupo Köbberling.

Los resultados epidemiológicos y antropométricos generales se muestran en la *Tabla 5.1*. Las pacientes con FPLD2 fueron más delgadas (p <0.05) que las otras. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y FPLD1 en cuanto a edad, pero sí en cuanto a índice de masa corporal: 32.1±8.2 vs 34.6±4.7 respectivamente (p 0.015). Ya que esto podría suponer un problema, en análisis ulteriores se establecieron subgrupos según IMC.

El diámetro de la cintura y los cocientes derivados de la misma (cintura/cadera, cintura/muslo) fueron claramente superiores en las pacientes Köbberling comparadas con controles y Dunnigan (ver *Figura 5.1*), y en las pacientes Dunnigan comparadas con controles.

Resulta interesante el hecho de que, aún siendo superior el IMC de las FPLD1 que el de los controles, los pliegues en extremidades son más pequeños. Por tanto, el exceso de peso debiera justificarse por redistribución troncular, tal como se intuye en la propia antropometría y se confirma más adelante mediante densitometría.



FIGURA 5.1: Paciente con fenotipo de FPLD1: ausencia de grasa en extremidades inferiores, asociada a pseudohipertrofia gemelar, y redistribución adiposa centrípeta con abdomen prominente. Serie UeTEM.

5.2 RESULTADOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE DEXA

	CONTROL (n=60)	KÖBBERLING (n=98)	DUNNIGAN (n=25)
Grasa total (%)	43.1±8.3	43.0±4.5	25.7±5.5 ^{†*}
Grasa total (kg)	35.2±13.6	34.5±7.4	17.4±6.3 ^{†*}
Masa libre de grasa total (Kg)	41.5±5.9	43.3±9.0	47.0±6.1*
Grasa EESS (%)	43.9±7.4	43.1±4.9	23.3±6.1 ^{†*}
Grasa EESS (kg)	3.8±1.0	3.7±1.3	1.7±0.8 ^{†*}
Masa libre de grasa EESS (Kg)	4.3±0.8	4.8±1.0*	5.3±1.4*
Grasa EEII (%)	42.2±6.3	33.3±6.2*	18.2±4.7 ^{†*}
Grasa EEII (kg)	11.1±3.9	7.4±2.2*	3.4±1.5 ^{†*}
Masa libre de grasa EEII (Kg)	14.0±2.5	13.7±2.8	14.4±3.2
Grasa troncular (%)	45.4±11.2	49.4±5.0*	30.8±7.1 ^{†*}
Grasa troncular (kg)	19.5±9.4	22.5±5.4*	11.1±4.4 ^{†*}
Masa libre de grasa troncular (Kg)	20.0±4.0	21.9±3.9*	11.1±4.4 ^{†*}
Grasa visceral (g)	1434±886	2374±909*	1173±596 [†]
Grasa subcutánea abdominal (g)	19.56±8.41	20.80±4.37	9.64±4.30 ^{†*}
Grasa (EESS+EEII)/tronco (Kg)	0.90±0.36	0.51±0.11*	0.47±0.1*
Grasa visceral/EEII (Kg)	0.12±0.07	0.35±0.17*	0.38±0.12*

TABLA 5.2: Resultados generales de los estudios de composición corporal mediante absorciometría. Los datos se muestran como porcentajes (especificado con el símbolo %), o como las medias±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control; †: p <0.05 versus grupo Köbberling. EE: Extremidades; EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores.

Los resultados obtenidos mediante DEXA se resumen en la *Tabla 5.2*. Las pacientes Köbberling y los controles tienen similares porcentajes de grasa total y en extremidades superiores. Nuestra idea de una “redistribución hacia el tronco” del tejido adiposo se confirma con los resultados densitométricos: porcentajes más bajos en extremidades inferiores (33.29±6.15% vs 42.19±6.30%, p <0.05) y más altos en tronco (49.35±4.99% vs 45.41±11.15%, p <0.05) y región visceral (2374±909 gr vs 1434±886 gr, p <0.05, lo que supone un porcentaje en relación a la grasa corporal total del 6.87±1.89% vs 3.81±1.72%, p <0.05).

En todos los compartimentos y de forma significativa, de nuevo el grupo FPLD2 ofrece resultados inferiores a los otros dos, salvo en el porcentaje de grasa visceral con respecto a la grasa total cuando se compara con controles (Controles: 3.81±1.72% vs Dunnigan: 7.30±1.33%, p <0.05). La diferencia no es significativa cuando se compara con el grupo FPLD1 (Köbberling: 6.87±1.89 vs Dunnigan: 7.30±1.33, p 0.3). Es decir, en ambos tipos de lipodistrofia la distribución adiposa muestra un patrón “pro-visceral” y por lo tanto “pro-inflamatorio” similar.

5.3 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Interrogados los casos Köbberling sobre el inicio del fenotipo lipodistrófico (con apoyo de fotografías siempre que fuese posible), el 67.7% lo situaron en la infancia, el 20% en la adolescencia, y el 20% tras la menopausia. A este respecto habrá que tener en consideración la percepción subjetiva de las propias pacientes, y tomar los porcentajes con cautela. No obstante, la tendencia general de los resultados avala lo que ya ha sido publicado [8, 258, 260-262], definiendo a la FPLD1 como una lipodistrofia parcial familiar de inicio en la infancia o alrededor de la menarquia.

En cuanto a los datos generales sobre la exploración física (ver *Figura 5.2*), podemos resumir que:

- Las pacientes Köbberling presentan acantosis obvia con mayor frecuencia que los controles (46.3% vs 13.5%, $p < 0.05$), sin haber diferencias significativas con las pacientes Dunnigan (46.3% vs 56%, $p 0.4$).
- Las pacientes Köbberling presentan acrocordones con mayor frecuencia que controles (31.9% vs 2%, $p < 0.005$) y pacientes Dunnigan (31.9% vs 4%, $p 0.005$).
- Las pacientes Köbberling presentan hirsutismo con mayor frecuencia que los controles (18.8% vs 3.7%, $p 0.009$), pero no que las Dunnigan (18.8% vs 20%, $p 0.9$).
- Las pacientes Köbberling presentan hipertrofia gemelar con mayor frecuencia que los controles (88.8% vs 5%, $p < 0.005$), pero no que las Dunnigan (88.8% vs 88%, $p 0.1$).



FIGURA 5.2: Las pacientes con FPLD1 presentan un fenotipo de insulino-resistencia, asociado habitualmente a acantosis nigricans, especialmente en flexuras (imágenes A y B), así como a un perfil de hiperandrogenismo que puede producir alteraciones menstruales e hirsutismo (imagen C). Serie UeTEM.

5.4 HISTORIA FAMILIAR

De las 98 pacientes Köbberling incluidas en el estudio, no disponemos de datos familiares (familias monoparentales, individuos adoptados y/o pérdida temprana de contacto) en 8 casos. De las 90 restantes, 78 reconocen antecedentes directos de fenotipo similar (86.6%). Mediante documentos gráficos y, en la medida de lo posible, exploración de los parientes (*Figuras 5.3 a 5.6*), se estableció el probable patrón de herencia en 49 pedigrís: autosómico dominante en 42 ($42/49 = 86\%$) y autosómico recesivo en 7 ($7/49 = 14\%$). Ver árboles genealógicos en *Apéndices 1 y 2*. En los otros 29 los resultados obtenidos no fueron fiables (fallecimiento de familiares, imposibilidad para explorarlos, falta de documentos gráficos, dificultad para identificar varones afectados), y por lo tanto se desestimaron.

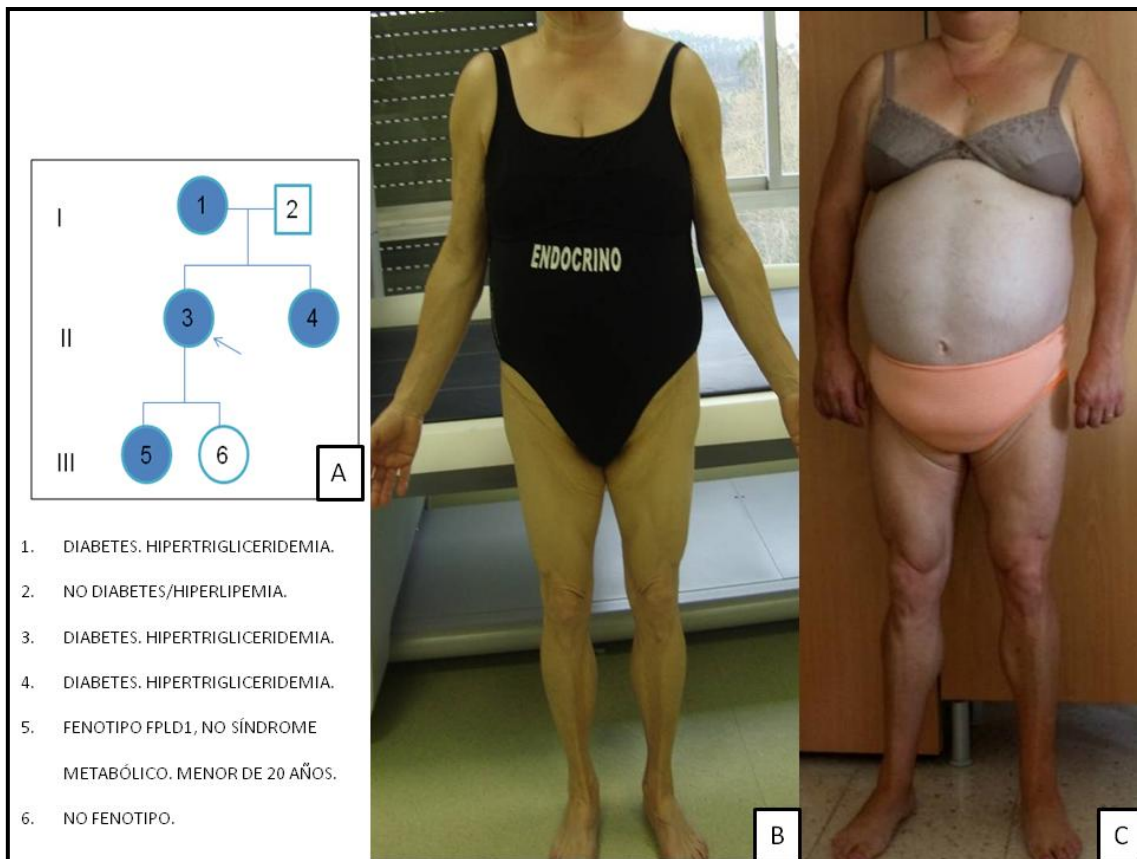


FIGURA 5.3: Pedigrí afecto por síndrome de Köbberling. Tanto el caso índice (imagen C), como su madre (imagen B) y su hermana presentan fenotipo característico, diabetes con elevados requerimientos de insulina e hipertrigliceridemia marcada. Una de las hijas exhibe asimismo un aspecto físico altamente sugestivo de FPLD1. Se trata de una paciente joven con sobrepeso ligero sin datos de síndrome metabólico. Tanto en el caso índice como en su madre se descartaron otras mutaciones responsables de lipodistrofia parcial familiar. Serie UeTEM.



FIGURA 5.4: Hermanas diagnosticadas de síndrome de Köbberling, con antecedentes de fenotipo compatible por rama materna. Ambas pacientes, su madre y otra hermana presentan asimismo diabetes con marcada resistencia a la insulina y cifras elevadas de triglicéridos. Obsérvese la obesidad abdominal con relativa emaciación grasa en nalgas y extremidades. Serie UeTEM.



FIGURAS 5.5: Visión dorsal y lateral de las mismas pacientes descritas en la Figura 5.4. Las dos presentan obesidad abdominal, con tendencia a acumular grasa en la región cervico-dorsal y el cuello (flecha imagen C). La ausencia de grasa en nalgas se asocia a doble pliegue subglúteo y aspecto hipermuscular (flecha imagen D). Serie UeTEM.

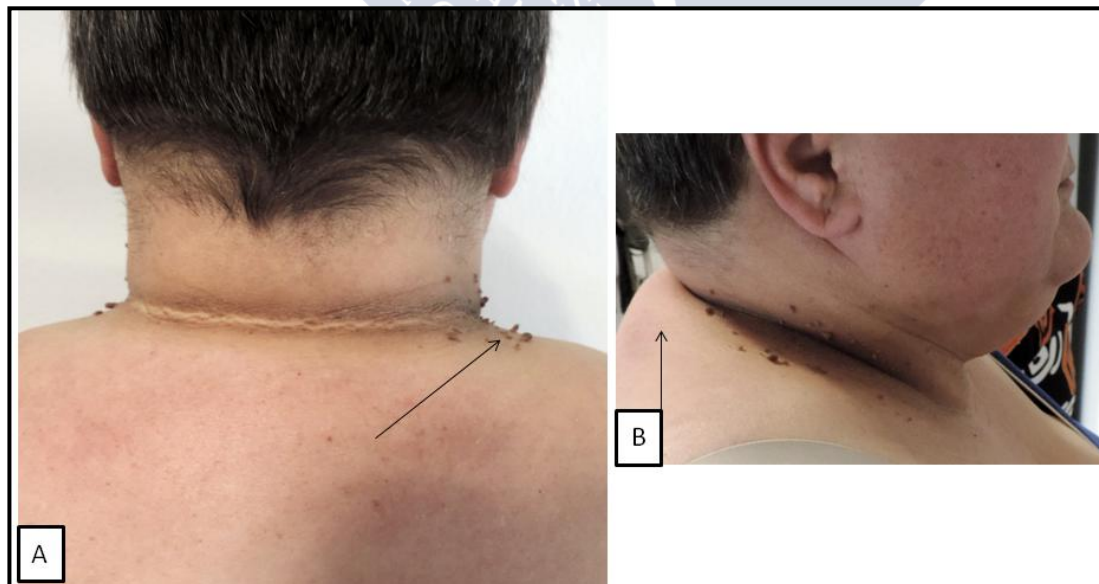


FIGURA 5.6: Detalle de una de las dos hermanas presentadas en las Figuras 5.4 y 5.5. Se observa claramente la existencia de acantosis nigricans y acrocordones en la nuca (imagen A), así como cierta tendencia al acúmulo anómalo de grasa de una manera que recuerda a la “giba de búfalo” del síndrome de Cushing, que fue descartado (flecha imagen B). Serie UeTEM.

5.5 DATOS CLÍNICOS

Las alteraciones en la homeostasis de la glucosa estuvieron presentes en un 80.6% de las pacientes Köbberling frente a un 72% de las pacientes Dunnigan ($p < 0.005$) y un 30% de los controles ($p < 0.005$). Dentro de dichas alteraciones se incluyeron cualquiera de las siguientes: glucemia basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono y/o diabetes; pero no diabetes gestacional ni HOMA superior a 3.8.

A través del interrogatorio médico y siempre recabando información veraz en la historia clínica electrónica y/o en papel, el inicio de la “disglucemia” resultó significativamente más temprana en FPLD1 que en controles (Köbberling: 41.58 \pm 10.06 años vs Controles: 47.41 \pm 11 años, p 0.013), y no se encontraron diferencias significativas con relación al grupo FPLD2 (41.58 \pm 10.06 años vs 37 \pm 14, p 0.1).

Dentro de los tres subgrupos de alteración en el metabolismo de la glucosa, tenían diabetes según criterios diagnósticos reseñados en la *Tabla 3.2*: Köbberling: 89.9%, Controles: 88.9%, Dunnigan: 50%; siendo las diferencias significativas.

Las complicaciones macrovasculares de la diabetes (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus) fueron más prevalentes en FPLD1 que en controles y Dunnigan (tomadas las tres juntas Köbberling: 18.4% vs Dunnigan: 8% y Köbberling: 18.4% vs Controles: 6.67%, en ambos casos $p < 0.05$). Las microvasculares (retinopatía, nefropatía) resultaron similares entre FPLD1 y controles, pero significativamente menos frecuentes en FPLD2:

- Retinopatía diabética: Köbberling: 27.3% vs Dunnigan: 11%, p 0.014
- Nefropatía diabética: Köbberling: 29.1% vs Dunnigan: 22%, p 0.031

En resumen, las pacientes con síndrome de Köbberling presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa con mayor prevalencia que controles y Dunnigan, y además en ellas las complicaciones asociadas son más frecuentes. Por tanto parece razonable pensar en la FPLD1 como un fenotipo en el que la resistencia a la insulina es mayor que en la diabetes sin lipodistrofia, e incluso que en la diabetes con lipodistrofia parcial familiar tipo 2.

	CONTROL (n=60)	KÖBBERLING (n=98)	DUNNIGAN (n=25)
HTA	48.33%	68.4%*	28% [†] *
Hipertrigliceridemia	15%	66.3%*	64%*
NAFLD	25.7%	77.6%*	28% [†]

TABLA 5.3: Porcentajes de pacientes que presentaron hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia y esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD: *Nonalcoholic fatty liver disease*). *: $p < 0.05$ versus grupo control; †: $p < 0.05$ versus grupo Köbberling.

También fueron más frecuentes en FPLD1 que en los otros grupos la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática (*Tabla 5.3*), con diferencias no significativas únicamente para la hipertrigliceridemia con respecto a FPLD2.

No se encontraron diferencias en la proporción de patologías malignas, ni tampoco en las de abortos, tasa de infertilidad y PCOS (*Tabla 5.4*).

	CONTROL (n=60)	KÖBBERLING (n=98)	DUNNIGAN (n=25)
Abortos	16.67%	18.4%	16%
Diabetes gestacional y/o macrosomía	8.82%	70.90%*	12%†
Infertilidad	1.7%	6.12%	4%
Ovario poliquístico	3.84%	15.38%	8%
Oligomenorrea	15.4%	32.6%*	20%

TABLA 5.4: Porcentajes de pacientes que presentaron alteraciones menstruales y complicaciones obstétricas. *: $p < 0.05$ versus grupo control; †: $p < 0.05$ versus grupo Köbberling.

No se alcanzó la significación en las diferentes prevalencias de PCOS, pero hay que puntualizar que probablemente el diagnóstico esté infraestimado en los tres grupos, ya que no se disponía de estudios completos (bioquímicos y de imagen) en todas las pacientes. De hecho, cuando nos fijamos en la presencia de oligomenorrea e hirsutismo, ambos son más frecuentes en Köbberling. Por otro lado, existen claras divergencias al analizar las variables macrosomía y/o diabetes gestacional: Köbberling: 70.9% vs Dunnigan: 12% ($p < 0.005$); Köbberling: 70.9% vs Controles: 8.82% ($p < 0.005$); Dunnigan: 12% vs Controles: 8.82% (NS).

Las madres Köbberling fueron interrogadas en cuanto al peso de sus recién nacidos, cuyo resultado medio fue de 4314.8 ± 391.72 gramos. Resáltese que casi todas sabían el valor exacto, aunque siempre que fue posible se contrastó en la historia clínica electrónica y/o en papel. En otro estudio realizado en nuestro servicio [429] se incluyeron 400 mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional según los criterios de la ADA (Tabla 3.2), con una media de edad de 34.3 años (51% mayores de 35 años). El peso medio de los recién nacidos fue de 3319 ± 500 gramos, con un porcentaje de macrosomía de un 7.4%. Comparadas ambas poblaciones, encontramos una diferencia de 995 gramos en cuanto al peso neonatal: 4314 vs 3319, $p \leq 0.0001$.

5.6 DATOS BIOQUÍMICOS

	CONTROL (n=60)	KÖBBERLING (n=98)	DUNNIGAN (n=25)
Glucosa basal (mg/dL)	103±33	160±84*	140±71
Hb A1c (%)	5.9±1.2	7.6±1.9*	6,8±2,1*
Triglicéridos (mg/dL)	95±35	209±149*	161±98*
HDL-colesterol (mg/dL)	53±14	44±14*	42±18*
LDL-colesterol (mg/dL)	120±30	122±45	114±34 [†]
Leptinemia (µg/L)	23±16	21±16	4±5 [†] *
Insulinemia (mIU/l)	11±7	23±32*	19±11*
AST (IU/L)	19±9	23±17	17±8
ALT (IU/L)	26±14	34±30	23±12
GGT (UI/L)	19±14	31±39*	26±22
HOMA	2.6±2.0	7.5±2.1*	5.1±4.3*

TABLA 5.5: Resultados de los principales parámetros bioquímicos solicitados. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control; †: p <0.05 versus grupo Köbberling.

Los principales resultados bioquímicos se resumen en la *Tabla 5.5*. Los valores de glucemia basal fueron significativamente más altos en Köbberling que en los otros dos grupos. Lo mismo puede decirse del índice HOMA y la HbA1c, con la salvedad de que para la última no se alcanzó la significación al comparar con FPLD2. En cuanto a los paneles lipídicos, encontramos niveles superiores de triglicéridos e inferiores de HDL en las pacientes lipodistróficas (tanto tipo 1 como tipo 2) al contrastar con las no lipodistróficas. Respecto a las enzimas hepáticas la única divergencia significativa fue para los niveles de GGT entre Köbberling y controles.

En general, lo previamente descrito es coherente con el patrón de dislipemia mixta e infiltración grasa del hígado descrita en el contexto de insulino-resistencia.

5.7 SUBANÁLISIS SEGÚN IMC EN PRE Y POSTMENOPÁUSICAS

Las influencias sobre composición corporal y parámetros metabólicos, tanto del cambio hormonal en la menopausia como del propio IMC, podrían alterar nuestros resultados tomados en conjunto. Por este motivo las pacientes fueron divididas en subgrupos de similares características, y comparadas entre sí, para comprobar si se mantenían las diferencias: mujeres premenopáusicas obesas y no obesas, y mujeres postmenopáusicas obesas y no obesas. Los resultados hallados se resumen en la *Tabla 5.6*, y se abordan en el texto a continuación. Remarcar que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad en ninguno de los grupos. El grupo Dunnigan no se incluyó en el subanálisis debido al pequeño tamaño muestral.

	IMC <30		IMC ≥30		
		CONTROL (n=24)	KÖBBERLING (n=20)	CONTROL (n=36)	KÖBBERLING (n=78)
Edad (años)	F	35.2±8.9	41.8±3.1	36.0±7.2	39.1±7.2
	M	60.9±6.2	60.8±7.6	58.3±8.7	59.1±6.5
IMC (kg/m ²)	F	22.9±2.6	28.7±1.5*	35.4±4.9	35.7±3.2
	M	26.6±2.8	28.5±1.4	38.1±6.5	36.5±4.1
Cintura/Cadera	F	0.78±0.08	1.00±0.03*	0.85±0.08	1.04±0.06*
	M	0.88±0.06	1.03±0.06*	0.89±0.08	1.02±0.06*
Pliegue tríceps (mm)	F	25.5±10.5	21.1±10.7	43.8±9.5	27.0±9.9*
	M	29.4±11.7	21.9±9.7	38.8±10.0	28.0±12.4*
Pliegue bíceps (mm)	F	18.0±11.1	16.3±10.6	31.4±8.4	22.9±10.0
	M	21.5±11.8	16.8±8.6	32.4±11.6	23.6±11.1*
Pliegue subescapular (mm)	F	22.8±10.7	36.3±16.0*	40.9±12.1	46.5±9.4
	M	28.4±16.4	36.5±7.2	44.2±12.3	43.7±10.9
Pliegue suprailíaco (mm)	F	27.8±14.8	34.8±6.8	50.7±8.2	45.8±10.1
	M	30.6±14.4	33.7±19.1	52.2±14.7	43.2±14.4*
Pliegue muslo (mm)	F	33.8±16.9	17.0±7.2*	42.5±19.6	24.1±10.1*
	M	22.7±8.6	17.7±11.4	41.1±14.5	19.7±10.5*
Pliegue pantorrilla (mm)	F	20.0±11.1	7.3±5.0*	29.7±11.1	7.6±5.2*
	M	11.2±4.8	6.9±5.1	18.9±14.2	5.3±3.6*
Grasa total (%)	F	34.3±5.1	40.7±2.5*	46.8±4.4	45.4±3.5
	M	39.3±7.0	37.8±4.5	48.2±6.4	43.2±4.1*
Grasa total (kg)	F	20.8±4.4	30.4±3.1*	42.7±8.0	38.3±6.4
	M	26.4±7.7	25.3±4.1	43.8±11.7	35.5±6.8*
Grasa extremidades superiores (%)	F	36.3±5.3	39.9±4.3	46.9±5.2	43.7±5.1
	M	42.1±7.3	39.9±5.6	47.7±5.7	43.7±4.7*
Grasa extremidades superiores (kg)	F	2.5±0.5	2.8±0.8	4.2±0.9	3.9±0.8
	M	3.1±1.0	3.07±0.6	4.44±1.1	4.16±1.0
Grasa extremidades inferiores (%)	F	38.2±4.1	34.9±3.6	44.7±5.1	35.3±6.0*
	M	39.8±6.4	29.1±7.8*	44.6±6.4	32.9±5.7*
Grasa extremidades inferiores (kg)	F	6.6±1.6	7.9±1.0*	14.5±3.8	8.0±2.4*
	M	8.4±2.2	5.2±2.2*	12.4±3.8	7.4±2.0*
Grasa tronco (%)	F	32.9±7.8	46.4±3.1*	50.2±4.7	52.4±3.4
	M	40.8±10.2	43.7±5.4*	52.5±7.6	49.5±4.5*
Grasa tronco (kg)	F	9.5±3.1	18.4±2.5*	22.9±5.1	25.4±5.1

	IMC <30		IMC ≥30		
		CONTROL (n=24)	KÖBBERLING (n=20)	CONTROL (n=36)	KÖBBERLING (n=78)
Grasa visceral (g)	F	14.0±5.7	16.1±2.5	26.0±8.3	23.3±4.6
	M	561±308	1369±214*	1199±381	2326±1005*
Glucosa basal (mg/dL)	F	992±693	1479±404	2012±894	2643±816*
	M	83±58	251±176*	90±36	232±148*
Hb A1c (%)	F	88±14	160±85*	125±40	176±94*
	M	5.1±0.3	7.3±2.3*	5.4±0.5	7.0±1.7*
Triglicéridos (mg/dL)	F	5.6±0.3	7.8±2.1*	6.6±1.4	8.0±1.8*
	M	82±28	251±176*	90±36	232±148*
HDL-colesterol (mg/dL)	F	86±62	189±117*	107±37	203±157*
	M	63±13	45±6*	43±12	39±13
LDL-colesterol (mg/dL)	F	54±24	50±13	51±13	45±15*
	M	124±27	132±32	111±30	116±42
Leptinemia (µg/L)	F	134±29	112±24	121±32	124±51
	M	8±5	17±17	26±16	24±17
Insulinemia (mIU/l)	F	14±7	20±22	27±17	23±15
	M	9±4	11±6	15±8	25±20
AST (IU/L)	F	6±5	13±14	11±5	23±20*
	M	17±7	29±24	20±6	25±24
ALT (IU/L)	F	14±2	18±5	20±11	23±15
	M	21±7	47±38	33±16	39±43
GGT (UI/L)	F	17±5	23±7	30±15	34±18
	M	11±10	37±23*	17±7	43±45*
HOMA	F	11±3	27±24*	26±17	40±40
	M	1.5±0.9	3.8±2.6*	3.6±2.5	9.4±11.8*
Alteración metabolismo glucosa (%)	F	1.2±1.1	6.2±6.1*	3.2±2.0	8.7±8.7*
	M	0	67*	9	62*
Complicaciones cardiovasculares	F	22	30*	60	92*
	M	0	0	0	4
Hipertrigliceridemia (%)	F	11	36	12	25
	M	0	78*	9	69*
PCOS y complicaciones obstétricas (%)	F	0	55*	32	67*
	M	21	33	18	76*
	M	40	36	18	56*

TABLA 5.6: Estratificación de las pacientes pertenecientes a los grupos Köbberling y Control en fértiles (F) y menopáusicas (M) y en obesas y no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar, o como el porcentaje (%): * p <0.05 versus grupo control.

5.7.1 ANTROPOMETRÍA Y RESULTADOS DEXA: EDAD FÉRTIL

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=15)	KÖBBERLING (n=9)	CONTROL (n=11)	KÖBBERLING (n=26)
IMC (kg/m ²)	22.9±2.6	28.68±1.5*	35.44±4.90	35.70±3.22
Cintura (cm)	75.74±8.70	97.22±4.94*	104.45±11.87	112.71±9.00
Cadera (cm)	96.94±7.55	97.00±4.14	123.36±13.66	108.40±10.03*
Muslo (cm)	52.5±2.24	52.01±4.16	60.11±5.44	54.41±6.36*
Cintura/Cadera	0.78±0.08	1±0.03*	0.85±0.08	1.04±0.06*
Cintura/muslo	1.45±0.09	1.86±0.16*	1.78±0.23	2.06±0.25*

TABLA 5.7: Comparación de los resultados antropométricos (circunferencias y cocientes) entre los grupos Control y Köbberling premenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control

El IMC fue equiparable entre obesas, pero de nuevo superior para las Köbberling en el subgrupo con IMC menor a 30 (Tabla 5.7). Ya que el fenotipo lipodistrófico es difícil de identificar en mujeres jóvenes y delgadas, éstas pasarían desapercibidas (al ser menos manifiesta la redistribución centrípeta asociada a la ganancia ponderal). Por tanto es más fácil seleccionar aquellas de mayor peso, lo cual podría explicar la divergencia.

El perímetro de cintura de los controles tiende a ser inferior en todas las comparaciones, y aunque no se alcanza la significación en el subgrupo “obesidad (Ob)”, y en el “no obesidad (NOB)” la divergencia podría deberse simplemente a que éstas Köbberling pesan más. Es curioso, no obstante, que a pesar de dicha diferencia de peso en NOB, sean tan similares las caderas, y por tanto tan distintos los cocientes cintura/cadera, entre lipodistróficas y no lipodistróficas (WHR Köbberling: 0.78±0.08 vs Controles: 1±0.03, p <0.005).

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=15)	KÖBBERLING (n=9)	CONTROL (n=11)	KÖBBERLING (n=26)
Pliegue Tríceps (mm)	25.5±10.5	21.1±10.7	43.8±9.5	27.00±9.9*
Pliegue Bíceps (mm)	18.0±11.1	16.3±10.6	31.4±8.4	22.9±10.0
Pliegue subescapular	22.8±10.7	36.3±16.0*	40.9±12.1	46.5±9.40
Pliegue suprailíaco (mm)	27.8±14.8	34.8±6.8	50.7±8.2	45.8±10.1
Pliegue muslo (mm)	33.8±16.9	17.0±7.2*	42.5±19.6	24.01±10.1*
Pliegue pantorrilla (mm)	20±11.1	7.3±5.0*	29.7±11.1	7.6±5.2*

TABLA 5.8: Comparación de los resultados antropométricos entre los grupos Control y Köbberling premenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control. Pl: Pliegues grasos.

En concordancia con lo previo, y como era de esperar, los pliegues grasos (Tabla 5.8) de muslo y pantorrilla son siempre menores en FPLD1. Los resultados vistos para extremidades superiores y tronco varían, y su interpretación es más complicada. En cualquier caso, en los brazos las mediciones son también inferiores para FPLD1, aunque solo se alcanza la significación con el pliegue tricípital en obesas. A nivel troncular la diferencia parece venir marcada por la región subescapular (pliegues mayores en FPLD1), aunque únicamente significativa en no obesas. Recordemos a la vista de los datos que el plicómetro ofrece una

aproximación no exacta del contenido adiposo subcutáneo, pero en ningún caso de otros depósitos, como el visceral.

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=15)	KÖBBERLING (n=9)	CONTROL (n=11)	KÖBBERLING (n=26)
Grasa total (%)	34.3±5.1	40.7±2.5*	46.8±4.4	45.4±3.5
Grasa total (Kg)	20.8±4.4	30.4±3.1*	42.7±8.0	38.3±6.4
Grasa EESS (%)	36.3±5.3	39.9±4.3	46.9±5.2	43.7±5.1
Grasa EESS (Kg)	2.5±0.5	2.8±0.8	4.2±0.9	3.9±0.8
Grasa EEII (%)	38.2±4.1	34.9±3.6	44.7±5.1	35.3±6.0*
Grasa tronco (%)	32.9±7.8	46.4±3.1*	50.2±4.7	52.4±3.4
Grasa tronco (Kg)	9.5±3.1	18.4±2.5*	22.9±5.1	25.4±5.1
Grasa visceral (g)	561±308	1369±214*	1199±381	2326±1005*
Grasa	1.21±0.34	0.62±0.19*	0.84±0.15	0.48±0.11*
Grasa	0.06±0.05	0.18±0.06*	0.09±0.03	0.32±0.20*
Grasa subcutánea	9.66±2.91	17.75±0.28*	21.70±4.81	23.13±4.47*
Visceral % total	3.8±2.16	4.73±0.23*	2.93±0.60	6.24±2.43*

TABLA 5.9: Comparación de los resultados obtenidos mediante DEXA entre los grupos Control y Köbberling premenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar *: p <0.05 versus grupo control, obesas vs no obesas. EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; SC: Grasa subcutánea; Visceral % total: Porcentaje que supone la grasa visceral con respecto a la corporal total.

Según los estudios de composición corporal mediante DEXA (Tabla 5.9), las pacientes Köbberling premenopáusicas no obesas presentan más grasa total que los controles, pero teniendo en cuenta que su IMC era también significativamente mayor. Sin embargo, parece que este exceso de peso se produce a expensas de los depósitos tronculares (Figura 5.7), tanto visceral como subcutáneo abdominal. Aunque tienen menos tejido adiposo en extremidades inferiores, la diferencia no es significativa mientras no alcanzan un IMC superior a 30.

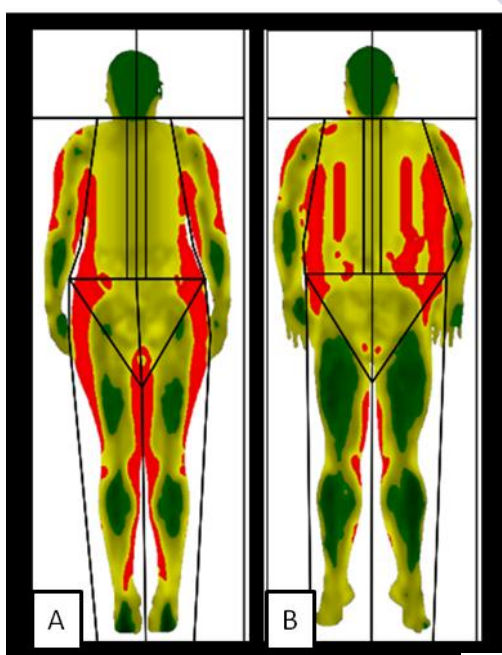


FIGURA 5.7: imágenes obtenidas a partir de DEXA en dos mujeres premenopáusicas no obesas, sin fenotipo lipodistrófico la primera (A), y con fenotipo Köbberling la segunda (B). Obsérvese la clara divergencia en la distribución de la grasa subcutánea (rojo en la imagen): especialmente abundante a nivel glúteo-femoral en A (patrón ginoide normal), y tendencia a la acumulación troncular con emaciación en extremidades en B. Serie UeTEM.

5.7.2 ANTROPOMETRÍA Y RESULTADOS DEXA: POSTMENOPAUSIA

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=9)	KÖBBERLING (n=11)	CONTROL (n=25)	KÖBBERLING (n=52)
IMC (kg/m ²)	26.6±2.8	28.65±1.46	38.1±6.5	36.5±4.1
Cintura (cm)	84.98±6.42	99.04±5.63*	111.20±11.90	112.70±9.08
Cadera (cm)	96.96±7.36	95.95±4.43	124.89±12.07	110.12±9.64*
Muslo (cm)	49.73±5.10	48.34±3.64	55.38±5.97	52.88±5.36
Cintura/Cadera	0.88±0.06	1.03±0.06*	0.89±0.08	1.02±0.06*
Cintura/muslo	1.73±0.23	2.06±0.18*	2.03±0.27	2.13±0.25

TABLA 5.10: Comparación de los resultados antropométricos (circunferencias y cocientes) entre los grupos Control y Köbberling postmenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control.

En el caso de las postmenopáusicas, el IMC no fue significativamente diferente en ninguno de los subgrupos (*Tabla 5.10*). El perímetro de cintura de los controles tiende a ser inferior en todas las comparaciones, aunque mínimamente y sin que se alcance la significación (tal como ocurría en premenopáusicas) en el subgrupo “obesidad (Ob)”. Una vez más, entre las no obesas la circunferencia de la cadera es muy similar, pero al ganar peso mide hasta 14.77 cm menos en lipodistróficas, cifra muy semejante a la que habíamos reseñado en el análisis de edad fértil.

Por contraposición, la circunferencia del muslo es tan solo 2.5 cm inferior en pacientes Köbberling postmenopáusicas obesas con respecto a los controles (la diferencia era de casi 6 cm durante la edad fértil). Sin embargo y a pesar de ello, los depósitos en cadera siguen marcando la diferencia, y el índice cintura/cadera se mantiene significativamente superior en lipodistróficas.

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=9)	KÖBBERLING (n=11)	CONTROL (n=25)	KÖBBERLING (n=52)
Pliegue Tríceps (mm)	29.4±11.7	21.9±9.7	38.8±10.0	28.0±12.4*
Pliegue Bíceps (mm)	21.5±11.8	16.8±8.6	32.4±11.6	23.6±11.1*
Pliegue Subescapular (mm)	28.4±16.4	36.5±7.2	44.2±12.3	43.7±10.9
Pliegue Suprailíaco (mm)	30.6±14.4	33.7±19.1	52.2±14.7	43.2±14.4*
Pliegue muslo (mm)	22.7±8.6	17.7±11.4	41.1±14.5	19.7±10.5*
Pliegue pantorrilla (mm)	11.2±4.8	6.9±5.0	18.9±14.2	5.3±3.6*

TABLA 5.11: Comparación de los resultados antropométricos (PI: Pliegues cutáneos) entre los grupos Control y Köbberling postmenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control.

Aunque todos los pliegues salvo los tronculares son inferiores en pacientes Köbberling no obesas con respecto a los controles (*Tabla 5.11*), no se alcanza en ningún caso la significación, que quizás pudiéramos haber observado con N mayores. Entre las obesas las diferencias son significativas en todas las mediciones salvo la subescapular (muy similar en ambos subgrupos), y además el suprailíaco se invierte: mayor en controles.

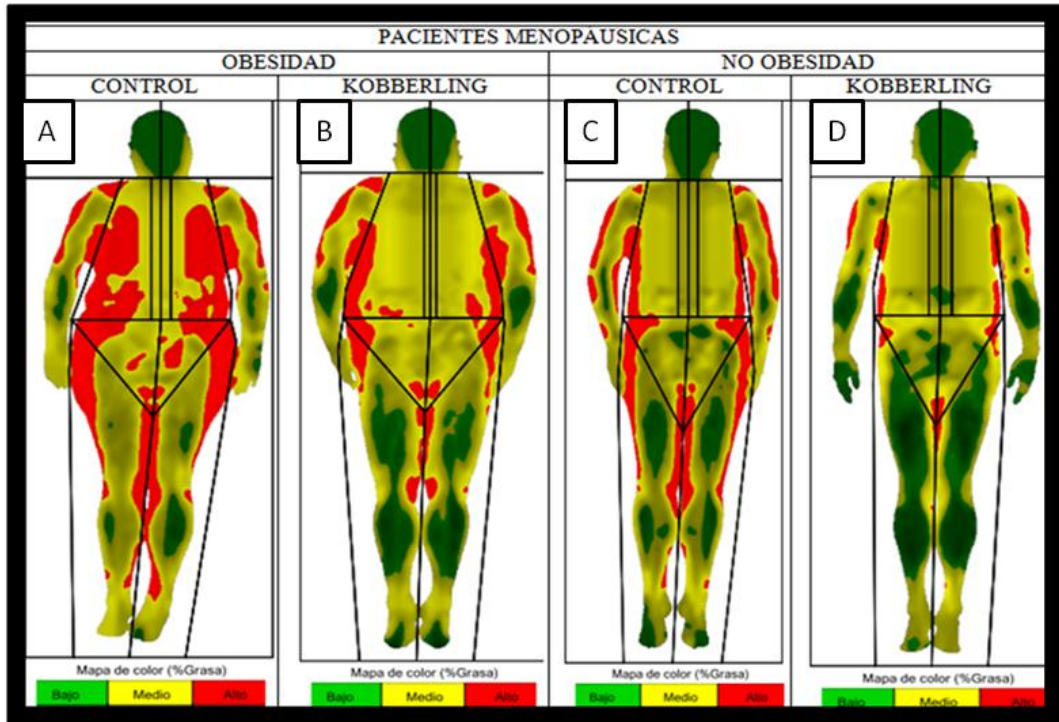


FIGURA 5.8: imágenes obtenidas a partir de DEXA en dos mujeres postmenopáusicas obesas, sin y con fenotipo lipodistrófico (A y B respectivamente), y dos mujeres postmenopáusicas no obesas, sin y con fenotipo lipodistrófico (C y D respectivamente). Obsérvese de nuevo la clara divergencia en la distribución de la grasa subcutánea (rojo en la imagen): especialmente abundante a nivel glúteo-femoral en las pacientes no lipodistróficas, y tendencia a la acumulación troncular con emaciación en extremidades en las otras. Serie UeTEM.

GRASA	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=9)	KÖBBERLING (n=11)	CONTROL (n=25)	KÖBBERLING (n=52)
Total (%)	39.3±7.0	37.8±4.5	48.2±6.4	43.2±4.1*
Total (Kg)	26.4±7.7	25.3±4.1	43.8±11.7	35.5±6.8*
EESS (%)	42.1±7.3	39.9±5.6	47.76±5.7	43.7±4.7*
EESS (Kg)	3.1±1.0	3.07±0.6	4.44±1.1	4.16±1.0
EEII (%)	39.8±6.4	29.1±7.8*	44.6±6.4	32.9±5.7*
EEII (Kg)	8.4±2.2	5.2±2.2*	12.4±3.8	7.4±2.0*
Tronco (%)	40.8±10.2	43.7±5.4*	52.5±7.6	49.5±4.5*
Tronco (Kg)	14.0±5.7	16.1±2.5	26.0±8.3	23.3±4.6
Visceral (g)	992 ±693	1479±404	2012±894	2643±816*
Extremidades/tronco	0.95±0.45	0.52±0.16*	0.72±0.27	0.5±0.1*
SC/Visceral	16.60±6.18	10.34±1.59*	13.08±4.44	8.33±1.72*
Visceral/EE	0.12±0.08	0.37±0.27*	0.16±0.07	0.36±0.14*
SC abdominal (Kg)	12.93±5.08	14.82±2.59	24.15±7.86	21.22±3.62
Visceral % Total	3.59±1.79	6.05±1.30*	4.82±1.54	7.40±1.63*

TABLA 5.12: Comparación de los resultados obtenidos mediante DEXA entre los grupos Control y Köbberling postmenopáusicas, obesas vs no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control, obesas vs no obesas. EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; SC: Grasa subcutánea; Visceral % total: Porcentaje que supone la grasa visceral con respecto a la corporal total.

Aunque no se alcanza la significación en todos los casos (tener en cuenta los tamaños muestrales), para un IMC similar, las Köbberling no obesas tienen (*Tabla 5.12*):

- Menos grasa total.
- Menos grasa en extremidades superiores.
- Menos grasa en extremidades inferiores.
- Más grasa en tronco, tanto visceral (hasta 500 gramos más) como subcutánea abdominal.

Cuando las pacientes Köbberling se hacen obesas (*Figura 5.8*), con respecto a controles, de forma significativa presentan:

- Menos grasa total.
- Menos grasa en extremidades superiores.
- Menos grasa en extremidades inferiores.
- Menos grasa en tronco, a expensas del compartimento subcutáneo abdominal.
- Y, sin embargo: Hasta 631 gramos más de grasa visceral, lo que supone ratios extremidades/tronco y grasa subcutánea/grasa visceral significativamente más bajas.

5.7.3 DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS: EDAD FÉRTIL

A mayores de lo reseñado durante el análisis global Köbberling – controles, con respecto al subestudio en premenopausia, caben destacar los siguientes puntos (*Tabla 5.13*):

		IMC <30 (n= 9)	IMC ≥30 (n= 26)
INICIO	INFANCIA	56%	62%
	MENARQUIA	22%	15%
	EDAD ADULTA	22%	23%
ANTECEDENTES FAMILIARES		89%	89%
HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE		56%	52%

TABLA 5.13: Patrón de inicio del fenotipo y antecedentes familiares en las pacientes Köbberling premenopáusicas obesas y no obesas.

- Se mantiene el inicio del fenotipo en la infancia/perimenarquia y la presencia de antecedentes familiares, con un patrón de herencia mayoritario autosómico dominante.
- El grupo FPLD1 presenta más acantosis (NOB Köbberling: 44% vs Controles: 7% [p 0.03]; Ob Köbberling: 54% vs Controles: 27% [p 0.1]) y más hirsutismo (NOB Köbberling: 33% vs Controles: 7% [p 0.1]; Ob Köbberling: 46% vs Controles: 9% [p 0.03])

- Tanto las obesas como las no obesas con FPLD1 presentan hipertensión con mayor frecuencia, de forma significativa, (Nob Köbberling: 55.6% vs Controles:13.3% [p 0.03], y Ob Köbberling: 53.8% vs Controles: 0% [p 0.04]).
- Las pacientes con FPLD1, tanto obesas como no obesas tienen alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono con mayor frecuencia: En NOb Köbberling: 67% (de ellas diabetes el 83.3%) vs Controles: 0%; en Ob Köbberling: 61.5% (diabetes el 87.5%) vs Controles: 9.1%, con p <0.05 para todos los casos. No se observaron diferencias significativas en la edad de inicio, y el número de pacientes con complicaciones micro o macrovasculares fue muy bajo en ambos grupos, sin diferencias entre ellos.
- Las pacientes lipodistróficas tienen hipertrigliceridemia y esteatosis hepática más frecuentemente (Tabla 5.14). Es muy llamativo que las pacientes lipodistróficas jóvenes y no obesas, presenten datos ecográficos sugestivos de infiltración grasa en hígado.

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROLES (n= 15)	KOBBERLING (n= 9)	CONTROLES (n= 11)	KOBBERLING (n= 26)
HIPERTRIGLICERIDEMIA	0	78*	9	80
ESTEATOSIS HEPÁTICA	0	50*	50	81
MACROSOMÍA	0	25	9	65*
OLIGOMENORREA	20	33	9	46*

TABLA 5.14: Prevalencias de hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, oligomenorrea y macrosomía en Köbberling vs Controles no obesos y obesos. *: p <0.05 versus grupo control

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la historia ginecológico-obstétrica en aquellas no obesas, pero sí en las de IMC superior a 30: mayor prevalencia de macrosomía y oligomenorrea (Tabla 5.14).

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=15)	KÖBBERLING (n=9)	CONTROL (n=11)	KÖBBERLING (n=26)
Glucemia (mg/dL)	83±58	162±81*	91±14	135±57*
Hb A1c	5.1±0.3	7.3±2.3*	5.4±0.5	7.0±1.7*
Trigliceridemia (mg/dL)	82±28	251±176*	90±36	232±148
HDL (mg/dL)	63±13	45±6*	43±12	39±13
LDL (mg/dL)	124±27	142±32	111±30	117±42
Leptina (ng/mL)	8±5	17±17	26±16	24±17
AST (IU/L)	17±7	29±24	20±6	25±24
ALT (IU/L)	21±7	47±38	33±16	39±43
GGT (UI/L)	11±10	37±23*	17±7	43±45*
HOMA	1.5±0.9	3.8±2.6*	3.6±2.5	9.4±11.8*

TABLA 5.15 Resultados bioquímicos Köbberling premenopáusicas obesas y no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control.

Los resultados se corresponden con los vistos para el análisis general: glucemia basal, Hb A1C, HOMA, trigliceridemia y GGT significativamente superiores en las pacientes Köbberling con respecto a controles, tanto en obesidad como en no obesidad. El HDL colesterol fue inferior en mujeres lipodistróficas, pero solo se alcanzó la significación estadística en no obesas (Tabla 5.15).

5.7.4 DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS: POSTMENOPAUSIA

A mayores de lo reseñado durante el análisis global Köbberling – controles, con respecto al subestudio en postmenopausia, caben destacar los siguientes puntos (*Tabla 5.16*):

		IMC <30 (n= 11)	IMC ≥30 (n= 52)
INICIO	Infancia	30%	59.2%
	Pubertad	20%	6.1%
	Edad adulta	30%	18.4%
	Postmenopausia	20%	16.3%
ANTECEDENTES FAMILIARES		60%	85%
HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE		50%	

TABLA 5.16: Patrón de inicio del fenotipo y antecedentes familiares en las pacientes Köbberling postmenopáusicas obesas y no obesas.

- Se mantiene el inicio del fenotipo en la infancia/perimenarquia y la presencia de antecedentes familiares, con un patrón de herencia mayoritario autosómico dominante. En pacientes delgadas, no obstante, aumenta el porcentaje de casos que sitúan el comienzo del cuadro lipodistrófico más tardíamente, en probable relación con una menor percepción del mismo en estados de normopeso.
- El grupo FPLD1 Ob presenta significativamente más acantosis y más acrocordones. Las diferencias no fueron significativas en no obesas (*Tabla 5.17*).

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n= 9)	KÖBBERLING (n= 11)	CONTROL (n= 25)	KÖBBERLING (n= 52)
Acantosis (%)	0	20%	15%	48%*
Acrocordones (%)	0	10%	0	40.8%*
Hirsutismo (%)	0	10%	0	4%

TABLA 5.17: Características de la exploración física en las pacientes Köbberling postmenopáusicas obesas. *: p <0.05 versus grupo control.

- A diferencia de lo que ocurría durante la edad fértil, no hay diferencias significativas en los porcentajes de hipertensión (cuya incidencia en general se incrementa en la postmenopausia [430]).
- El grupo FPLD1 tiene diabetes con mayor frecuencia: En Nob Köbberling: 30% vs Controles: 22%, p ≤0.007; en Ob Köbberling: 86.5% (disglicemia 92.3%) vs Controles: 52% (disglicemia 60%), (p ≤0.002). No se observaron diferencias significativas en la edad de inicio, ni en el número de pacientes con complicaciones micro o macrovasculares.
- Las pacientes lipodistróficas tienen hipertrigliceridemia y esteatosis hepática más frecuentemente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la historia ginecológico-obstétrica en aquellas no obesas, pero sí en las de IMC superior a 30, con mayor prevalencia de macrosomía (quizás en relación también a la mayor prevalencia de diabetes) (*Tabla 5.18*).

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n= 9)	KÖBBERLING (n= 11)	CONTROL (n= 25)	KÖBBERLING (n= 52)
Hipertrigliceridemia	0	54.5%*	32%	67.3%*
NAFLD	22.2%	62.5%	21.4%	86.1%*
Macrosomía	11.1%	18.2%	7.7%	67.9%*

TABLA 5.18: Prevalencias de hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease) y macrosomía en las pacientes Köbberling postmenopáusicas obesas y no obesas. *: p <0.05 versus grupo control

Con respecto a las evaluaciones bioquímicas (Tabla 5.19), los resultados se corresponden con los vistos para el análisis general y para premenopáusicas: la glucemia basal, la HbA1C, el valor HOMA y la trigliceridemia fueron significativamente superiores en las pacientes Köbberling con respecto a controles, tanto en obesidad como en no obesidad. El HDL colesterol fue inferior en mujeres lipodistróficas, pero solo se alcanzó la significación estadística en obesas.

	IMC <30		IMC ≥30	
	CONTROL (n=9)	KÖBBERLING (n=11)	CONTROL (n=25)	KÖBBERLING (n=52)
Glucemia (mg/dL)	88±14	160±85*	125±40	176±94*
Hb A1c	5.6±0.3	7.8±2.1*	6.6±1.4	8.0±1.8*
Triglicéridos (mg/dL)	86±32	189±117*	107±37	203±157*
HDL (mg/dL)	54±14	51±13	51±13	45±15*
LDL (mg/dL)	134±29	113±24	121±32	124±51
Leptina (ng/mL)	14±7	20±22	27±17	23±15
AST (IU/L)	14±2	18±5	20±11	23±15
ALT (IU/L)	17±5	23±7	30±15	34±18
GGT (UI/L)	11±3	27±24*	26±17	40±40
HOMA	1.2±1.1	6.2±6.1*	3.2±2.0	8.7±8.7*

TABLA 5.19: Resultados bioquímicos Köbberling postmenopáusicas obesas y no obesas. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 versus grupo control.

5.8 ESTRATIFICACIÓN DE LAS PACIENTES KÖBBERLING POR TERTILES DE GRASA EN EXTREMIDADES INFERIORES

En función del porcentaje de grasa en extremidades inferiores, las pacientes Köbberling se clasificaron por tertiles:

Tertil 1: 30.8% o menos de grasa en extremidades inferiores (incluye las pacientes con grasa en extremidades inferiores dos desviaciones estándar por debajo de la media en controles [29.6%]).

Tertil 2: del 30.8% al 36.7% de grasa en extremidades inferiores (incluye las pacientes con grasa en extremidades inferiores una desviación estándar por debajo de la media en controles [35.9%]).

Tertil 3: más del 36.7% de grasa en extremidades inferiores.

Los tertiles así obtenidos fueron comparados entre sí y con los otros dos grupos: grupo control y grupo Dunnigan (*Figura 5.9*).

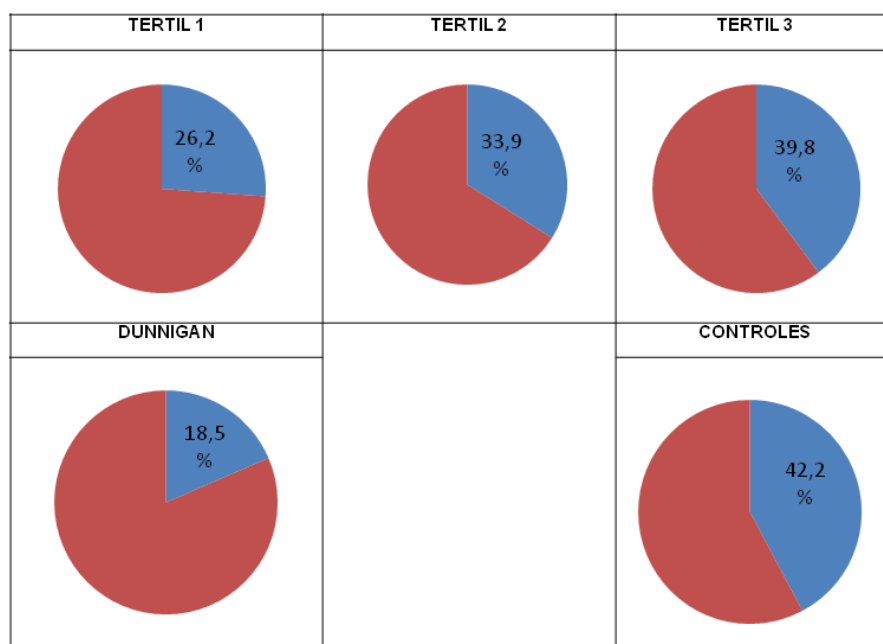


FIGURA 5.9: Porcentaje medio de grasa en extremidades inferiores en los grupos Köbberling de los tertiles 1, 2 y 3, controles y Dunnigan. El sector azul especifica dicho porcentaje.

En la *Figura 5.9* el sector azul de los diagramas especifica el porcentaje medio de grasa en extremidades inferiores para cada tertil. Se comprueba que mientras el tertil 1 (T1K) se aproxima hacia un fenotipo semejante a la FPLD2, el tertil 3 (T3K) está más próximo a los controles y, en el rango intermedio, se sitúa el tertil 2 (T2K). En la *Figura 5.10* se muestra un ejemplo real para cada uno de los tertiles.



FIGURA 5.10: Ejemplos de pacientes de nuestra serie incluidas en cada uno de los tertiles: T1K (A), T2K (B) y T3K (C). Serie UeTEM.

Los resultados obtenidos de la comparación entre tertiles se resumen en la *Tabla 5.20*.

	T1K (n=28)	T2K (n=28)	T3K (n=29)
Grasa EEII (%)	≤30.8	30.8-36.7	>36.7
Edad (años)	55.8±9.0	53.7±10.4	50.43±11.0
Menopausia (%)	75	66	50
IMC (kg/m ²)	33.98±3.98	34.50±4.09	35.93±5.16
Cintura/Cadera	1.06±0.08	1.02±0.04	1.02±0.05
Pliegue tricpital (mm)	24.90±13.58	24.82±9.98	28.21±10.62
Pliegue bicipital (mm)	23.94±10.94	19.67±10.74	21.35±9.80
Pliegue suprailíaco (mm)	44.26±13.55	41.77±17.31	37.85±9.80
Pliegue subescapular (mm)	43.95±8.72	39.04±13.61	45.96±11.05
Pliegue del muslo (mm)	11.06±5.36	18.29±8.61*	28.14±10.08 [†] *
Pliegue de la pantorrilla (mm)	3.84±1.50	5.16±3.43	9.21±5.10 [†] *
Grasa total (%)	40.14±4.52	42.65±3.37*	46.24±3.21 [†] *
Grasa total (kg)	32.17±7.49	33.90±6.77	38.18±6.62*
MLG total (Kg)	44.5±10.4	40.4±10.3	41.9±4.8
Grasa EESS (%)	41.26±5.74	42.87±4.42	45.49±3.85*
Grasa EESS (kg)	3.73±0.98	3.93±0.91	4.01±1.11
MLG EESS (Kg)	5.0±1.5	4.9±0.7	4.5±0.7 [†]
Grasa EEII (%)	26.15±3.62	33.92±1.69*	39.77±2.18 [†] *
Grasa EEII (kg)	5.36±1.60	7.55±1.06*	9.23±1.85 [†] *
MLG EEII (Kg)	14.1±3.2	13.9±2.0	13.1±3.0
Grasa tronco (%)	47.29±4.88	48.99±4.82	51.90±4.23*
Grasa tronco (kg)	22.12±5.61	22.04±5.17	23.97±5.03
MLG tronco (Kg)	21.6±5.8	21.8±2.5	20.4±4.7
Grasa visceral (gr)	2548±1083	2315±851	2256±781
Glucemia (mg/dL)	184±79	139±56	146±71
Hb A1c (%)	8.5±1.7	7.5±1.8	6.7±1.2 *

Triglicéridos (mg/dL)	251±168	192±105	168±108
HDL-colesterol (mg/dL)	45±13	45±17	45±16
LDL-colesterol (mg/dL)	108±42	125±35	121±46
Leptinemia (µg/L)	24±16	18±16	28±18
Insulinemia (mIU/l)	27±18	19±18	18±21
AST (IU/L)	24±14	28±18	16±6.0
ALT (IU/L)	30±12	39±23	28±18
GGT (UI/L)	29±24	48±48	32±32
HOMA	12.1±9.7	6.0±5.3*	4.3*
Alteración metabolismo glucosa (%)	96.43	86.21	67.86*
Complicaciones cardiovasculares (%)	28.6	27.2	10.7
Complicaciones microvasculares (%)	60.7	20.7*	21.4*
Hipertrigliceridemia (%)	75.0	65.5	57.14
PCOS y complicaciones obstétricas (%)	72.0	50.0	55.5

TABLA 5.20: Comparación de los resultados generales, antropométricos, clínicos y bioquímicos entre los diferentes tertiles dentro del grupo Köbberling. Los datos se muestran como la media±desviación típica o porcentajes (%). T1K: tercil 1: ≤30.8% de grasa en extremidades inferiores; T2K: tercil 2: 30.8-36.7 de grasa en extremidades inferiores; T3K: tercil 3: >36.7% de grasa en extremidades inferiores; *: p <0.05 vs. T1K; †: p <0.05 vs. T2K; Las “alteraciones en el metabolismo de la glucosa” incluyen: glucemia basal alterada, intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes. Las “complicaciones obstétricas” incluyen abortos, diabetes gestacional y/o macrosomía. EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; PCOS: Polycystic ovarian syndrome, síndrome del ovario poliquístico.

5.8.1 DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL SEGÚN TERTILES

Los grupos no difirieron significativamente ni en edad ni en índice de masa corporal al aplicar el test de Bonferroni. Tampoco lo hicieron en cuanto al perímetro de cintura ni en cuanto al índice cintura/cadera, aunque la cadera de las pacientes del T3K fue significativamente mayor que las del T1K. Sin embargo la circunferencia del muslo fue significativamente inferior en los tertiles uno y dos con respecto al tres (T1: 49.6±4.31 vs T3: 55.90±6.3, p <0.005; T2: 51.6±4.562 vs T3: 55.9±6.3, p 0.013), y la ratio cintura muslo significativamente superior en el tercil uno con respecto al tres (T1: 2.22±0.21 vs T3: 1.99±0.22, p 0.002). Ver *Tabla 5.21*.

	TERTIL UNO (n= 28)	TERTIL DOS (n= 28)	TERTIL TRES (n= 29)
Grasa EEII	≤ 30.8%	30.8%-36.7%	>36.7%
IMC	33.98±3.98	34.50±4.09	35.93±5.16
Cintura	110.3±10.9	108.9±9.8	111.8±9.5
Cadera	103.8±10.9	106.8±8.1	110.4±9.4*
Muslo	49.6±4.3	51.6±4.5	55.9±6.3†*
Cintura/cadera	1.06±0.08	1.02±0.04	1.02±0.05
Cintura/muslo	2.22±0.21	2.08±0.24	1.99±0.22*

TABLA 5.21: Resultados antropométricos (circunferencias y cocientes derivados) entre los diferentes tertiles dentro del grupo Köbberling. Los datos se muestran como la media±desviación. *: p <0.05 vs. T1K; †: p <0.05 vs. T2K. EEII: Extremidades inferiores.

Ninguno de los pliegues determinados con plicómetro fue significativamente diferente entre los grupos salvo, como era de esperar, los de muslo y pantorrilla (*Tabla 5.22*).

	TERTIL UNO (n= 28)	TERTIL DOS (n= 28)	TERTIL TRES (n= 29)
Grasa EEII	≤ 30.8%	30.8%-36.7%	> 36.7%
Pliegue bicipital	23.94±10.94	19.67±10.74	21.35±9.80
Pliegue tricipital	24.90±13.58	24.82±9.98	28.21±10.62
Pliegue suprailíaco	44.26±13.55	41.77±17.31	37.85±9.80
Pliegue	43.95±8.72	39.04±13.61	45.96±11.05
Pliegue muslo	11.06±5.36	18.29±8.61*	28.14±10.08†*
Pliegue pantorrilla	3.84±1.50	5.16±3.43	9.21±5.10†*

TABLA 5.22: Resultados antropométricos (pliegues cutáneos) entre los tertiles dentro del grupo Köbberling. Los datos se muestran como la media±desviación. *: p <0.05 vs. T1K; †: p <0.05 vs. T2K

El porcentaje total de grasa total aumentó progresivamente del T1K al T2K y del T2K al T3K (T1: 40.14±4.52 vs T2: 42.65±3.37 p 0.04, T2: 42.65±3.37 vs T3: 46.24±3.21 p 0.002, T1: 40.14±4.52 vs T3: 46.24±3.21 p <0.005), siendo los IMC y las masas libres de grasa equiparables. Por su parte, los porcentajes en extremidades superiores y tronco difirieron entre T1 y T3, pero no en las otras comparaciones. No se hallaron diferencias en el contenido adiposo visceral ni subcutáneo abdominal, si bien su proporción con respecto a la adiposidad total fue cerca de dos puntos superior en T1 vs T3 (p ≤0.04) (Tabla 5.23).

En resumen, no siendo los índices de masa corporal significativamente diferentes, las mujeres Köbberling T1K tienen menos grasa total a expensas tanto de extremidades inferiores (con respecto a T2K y T3K) como de extremidades superiores (con respecto a T3K), y una cantidad de tejido adiposo visceral superior a los otros grupos en términos relativos.

	TERTIL UNO (n= 28)	TERTIL DOS (n= 28)	TERTIL TRES (n= 29)
Grasa EEII	≤ 30.8%	30.8%-36.7%	> 36.7%
Grasa total %	40.14±4.52	42.65±3.37*	46.24±3.21†*
Grasa total (Kg)	32.17±7.49	33.90±6.77	38.18±6.62*
MLG total (Kg)	44.5±10.4	40.4±10.3	41.9±4.8
Grasa EESS (%)	41.26±5.74	42.87±4.42	45.49±3.85*
Grasa EESS (Kg)	3.73±0.98	3.93±0.91	4.01±1.11
MLG EESS (Kg)	5.0±1.5	4.9±0.7	4.5±0.7†
Grasa EEII (%)	26.15±3.62	33.92±1.69*	39.77±2.18†*
Grasa EEII (Kg)	5.36±1.60	7.55±1.06*	9.23±1.85†*
MLG EEII (Kg)	14.1±3.2	13.9±2.0	13.1±3.0
Grasa tronco (%)	47.29±4.88	48.99±4.82	51.90±4.23*
Grasa tronco (Kg)	22.12±5.61	22.04±5.17	23.97±5.03
MLG tronco (Kg)	21.6±5.8	21.8±2.5	20.4±4.7
Grasa visceral (g)	2548±1083	2315±851	2256±781
Grasa SC abdomen (Kg)	20.48±5.27	20.06±3.60	21.93±4.06
Visceral % Total	7.86±2.07	6.71±1.65*	5.98±1.50*
Visceral/EEII	0.49±0.20	0.31±0.10	0.24±0.82*

TABLA 5.23: Resultados obtenidos mediante estudio DEXA entre los diferentes tertiles dentro del grupo Köbberling. Los datos se muestran como la media±desviación. MLG: Masa libre de grasa; EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; SC: Subcutánea; Vis%/Tot: Porcentaje que supone la grasa visceral respecto a la total. Visc/EEII: ratio grasa visceral Kg entre grasa en extremidades inferiores Kg. *: p <0.05 vs. T1K; †: p <0.05 vs. T2K.

5.8.2 DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS SEGÚN TERTILES

En referencia a la clínica y a las determinaciones bioquímicas, encontramos que las pacientes del T1K tienen diabetes tipo 2 con mayor frecuencia que las del T3K (92.9% vs 57.1%), de forma significativa ($p = 0.008$), además de un peor control metabólico (HbA1c 8.50 ± 1.73 vs 6.70 ± 1.24 , $p < 0.005$) y más complicaciones microvasculares. Por otro lado, el grado de resistencia a la insulina cuantificado mediante HOMA duplica en el T1K al encontrado en los otros dos grupos. Ver *Tabla 5.24*.

	TERTIL UNO (n= 28)	TERTIL DOS (n= 28)	TERTIL TRES (n= 29)
Grasa extremidades inferiores	$\leq 30.8\%$	30.8%-36.7%	$> 36.7\%$
ITG/GBA (%)	96.4	86.2	67.9*
Diabetes (%)	92.9%	75.9%	57.1%*
Edad de inicio	39.59 \pm 8.90	43.00 \pm 10.87	42.18 \pm 7.45
Complicaciones microvasculares	60.7%	20.7%*	21.4%*
Complicaciones macrovasculares	28.6%	17.2%	10.7%
Glucemia (mg/dL)	184 \pm 79	139 \pm 56	146 \pm 71
Hb A1c	8.5 \pm 1.7	7.5 \pm 1.6	6.7 \pm 1.2*
HOMA	12.1 \pm 9.7	6.0 \pm 5.3	4.3 \pm 3.4*
Hipertrigliceridemia (%)	75.0	65.5	57.14
Triglicéridos (mg/dL)	251 \pm 168	192 \pm 105	168 \pm 108
PCOS y complicaciones obstétricas (%)	72	50	56

TABLA 5.24: Resultados clínicos entre los diferentes tertiles dentro del grupo Köbberling. Los datos se muestran como la media \pm desviación. ITG: Intolerancia a la glucosa; GBA: Glucemia basal alterada; PCOS: Síndrome del ovario poliquístico. *: $p < 0.05$ vs. T1K; †: $p < 0.05$ vs. T2K.

En general, podemos decir que los tertiles de tejido adiposo en extremidades inferiores podrían estar delimitando tres grados de severidad del síndrome de Köbberling: mujeres con un 30.8% o menos de grasa sufren una mayor resistencia a la insulina, más diabetes y más complicaciones microvasculares (sin que difiriesen las edades de inicio de la diabetes y su tiempo de evolución). Aquellas que presentan entre un 30.8 y un 36.7% conforman un grupo intermedio, mientras que las demás (por encima del 36.7%) supondrían un fenotipo “más benévolo” dentro del espectro.

Las diferencias más significativas se establecen entre los tertiles uno y tres. Si bien no se alcanza la significación en cuanto a los valores de triglicéridos y glucosa ni tampoco en cuanto a los porcentajes de hipertrigliceridemia, PCOS/complicaciones obstétricas y complicaciones macrovasculares, los valores de P para todos estos casos entre T1K y T3K se encuentran muy cercanos al 0.05 (entre 0.051 y 0.065).

5.8.3 COMPARACIÓN TERTILES VS CONTROLES

	CONTROL (n= 60)	TERTIL 1 (n= 28)	TERTIL 2 (n= 28)	TERTIL 3 (n= 29)
Edad (años)	48.82±14.18	55.75±8.96	53.29±10.32	50.97±11.22
IMC	32.08±8.21	33.98±3.98	34.42±4.25	35.96±5.07*
Cintura (cm)	99.40±19.18	110.28±10.88*	109.07±9.87*	111.47±9.51*
Cadera (cm)	114.85±10.10	103.76±10.91*	106.16±8.23*	109.95±9.26
Muslo (cm)	55.45±6.06	49.57±4.31*	51.36±4.52*	55.89±6.15
WHR	0.86±0.09	1.06±0.08*	1.02±0.04*	1.02±0.05*
Cintura/Muslo	1.85±0.31	2.22±0.21*	2.10±0.24*	1.99±0.22
Pliegue Bicipital (mm)	27.15±12.5	23.94±10.94	19.33±10.31	21.10±9.68
Pliegue Tricipital (mm)	35.04±12.06	24.90±13.60*	25.00±10.14*	27.89±10.53
Pliegue Suprailíaco (mm)	42.95±17.60	44.26±13.60	41.76±17.70	38.02±9.63
Pliegue Subescapular (mm)	36.16±15.12	43.95±8.72	39.99±13.00	44.76±12.36
Pliegue Muslo (mm)	37.15±16.49	11.06±5.36*	18.25±8.88*	27.70±10.02*
Pliegue Pantorrilla (mm)	20.16±12.70	3.84±1.50*	5.13±3.50*	9.07±5.02*
Grasa total (%)	43.11±8.25	40.14±4.52	42.52±3.36	46.24±3.15
Grasa total EESS (%)	43.87±7.41	41.26±5.74	42.72±4.43	45.25±3.79
Grasa total EEII (%)	42.19±6.30	26.15±3.62*	33.82±1.64*	39.66±2.22
Grasa total tronco (%)	45.42±11.15	47.29±4.88	48.82±4.83	51.85±4.16*
Grasa visceral (g)	1435±886	2548±1083*	2298±871*	2274±767*
Grasa SC abdominal (Kg)	19.56±8.41	20.48±5.27	20.10±3.69	21.78±4.01
Grasa visceral % total	3.81±1.72	7.86±2.07*	6.63±1.65*	6.10±1.52*
Grasa visceral/EEII	0.12±0.08	0.49±0.20*	0.30±0.10*	0.25±0.08*

TABLA 5.25: Resultados antropométricos comparados entre controles y cada uno de los tertiles. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 vs. Controles.

No hubo diferencias significativas en la edad del grupo control con respecto a ninguno de los tertiles, y tampoco en el IMC salvo al comparar con T3K (C: 32.08±8.21 vs T3K: 35.96±5.07, p 0.005). El perímetro de la cintura resultó mayor en todos los subgrupos Köbberling (tener en cuenta que el IMC entre controles, T1K y T2K no difirió de manera apreciable, y fue superior en T3K). Por el contrario, los perímetros de cadera y muslo fueron inferiores, salvo al comparar con T3K. Ver *Tabla 5.25*.

Es decir, mujeres con menos de un 36.7% de grasa en extremidades inferiores (una desviación estándar por debajo de la media en controles) presentan, para IMC equiparables y de forma significativa: circunferencias mayores de cintura e inferiores de cadera y muslo, en relación a controles. Parece por tanto que pacientes con diagnóstico clínico de FPLD1, y clasificadas dentro de los tertiles uno y dos, exhiben al menos un patrón antropométrico típico con redistribución central de la grasa y lipoatrofia en piernas.

En cuanto al tercil tres, si bien su ratio cintura/cadera está por encima de la de los controles, parece preservarse una mayor capacidad de expansión adiposa en cadera y muslo. De hecho, no hay diferencias significativas en los porcentajes de grasa en extremidades inferiores entre ambos grupos, ni en el índice cintura/muslo.

Como era de esperar, los pliegues de muslo y pantorrilla son inferiores en los tres tertiles, sin que existan claras discrepancias en los tronculares. En cuanto a las mediciones en

brazos, llama la atención la disparidad del pliegue tricípital de controles vs. tertiles uno y dos. Recordemos que esto mismo sucedía cuando contrastábamos mujeres Köbberling con IMC ≥ 30 , tanto pre como postmenopáusicas, con controles. Y sin embargo la diferencia no era significativa cuando contrastábamos mujeres Köbberling con IMC < 30 , tanto pre como postmenopáusicas, con controles (Tabla 5.26):

PLIEGUE TRICIPITAL (mm)				
1. EDAD FÉRTIL	IMC < 30	Controles (n= 15)	25.5 \pm 10.5	P 0.286
		Köbberling (n= 9)	21.1 \pm 10.7	
	IMC ≥ 30	Controles (n= 11)	43.8 \pm 9.5	P < 0.005
		Köbberling (n= 26)	27.0 \pm 9.91*	
2. MENOPAUSIA	IMC < 30	Controles (n= 9)	29.4 \pm 11.7	P 0.234
		Köbberling (n= 11)	22.0 \pm 9.7	
	IMC ≥ 30	Controles (n= 25)	38.8 \pm 10.0	P 0.001
		Köbberling (n= 52)	28.0 \pm 12.4*	
3. COMPARACIÓN CONTROLES-TERTILES	Controles (n= 60)		35.04 \pm 12.06	
	Köbberling T1 (n= 28)		24.9 \pm 13.6*	P 0.002
	Köbberling T2 (n= 28)		25.0 \pm 10.1*	P 0.004
	Köbberling T3 (n= 29)		27.9 \pm 10.5	P 0.105

TABLA 5.26: 1. Comparación del valor del pliegue tricípital de pacientes Köbberling con respecto a controles, según fueran o no obesas, durante la edad fértil. 2. Comparación del valor del pliegue tricípital de pacientes Köbberling con respecto a controles, según fueran o no obesas, en la postmenopausia. 3. Comparación del valor del pliegue tricípital de cada uno de los tertiles del grupo Köbberling con respecto al grupo control. *: $p < 0.05$ vs controles. Se especifican los valores de p en la última columna.

RESULTADOS CLÍNICOS				
VARIABLE (%)	CONTROLES (n= 60)	TERTIL 1 (n= 28)	TERTIL 2 (n= 28)	TERTIL 3 (n= 29)
Acantosis	13.5	51.9*	46.2*	41.4*
Acrocordones	2	29.6*	24*	41.4*
Diabetes tipo 2	26.7	89.3*	75*	58.6*
Macrosomía	6.7	28.6*	17.9	10.3
Cardiopatía isquémica	1.7	25*	7.1	6.9
Hipertensión arterial	49.2	82.1*	67.9	62
Hipertrigliceridemia	15.3	75*	64.3*	58.6*
Complicaciones obstétricas	8.8	68.8*	62.5*	61.1*
Oligomenorrea	15.4	37.5*	20	25
Esteatosis hepática	25.7	84.2*	80*	85*

TABLA 5.27: Comparación de los resultados clínicos (porcentajes) entre controles y los diferentes tertiles. *: $p < 0.05$ vs controles.

En la Tabla 5.27 se muestran solo aquellos datos clínicos en los que se obtuvo significación estadística al menos en una de las comparaciones. Se entiende que para todas las demás los P valores superaron el punto establecido de 0.05 y, por ende, no hubo diferencias.

Cabe destacar que tanto la hiperglucemia como la hipertrigliceridemia, así como sus estigmas (acantosis, acrocordones) aparecieron con mucha mayor frecuencia en todos los grupos Köbberling con respecto a controles. Lo mismo puede aplicarse a la esteatosis hepática (establecida mediante ecografía).

Todo lo previamente comentado se traduce en los parámetros bioquímicos, tal como se demuestra en la *Tabla 5.28*.

RESULTADOS BIOQUÍMICOS				
	CONTROLES (n= 60)	TERTIL 1 (n= 28)	TERTIL 2 (n= 28)	TERTIL 3 (n= 29)
Glucemia (mg/dL)	103±33	184±79*	140±57*	146±70*
HB A1C	5.94±1.17	8.50±1.73*	7.54±1.59*	6.64±1.22
HOMA	2.63±2.04	12.11±9.74*	5.84±5.36	4.55±3.51
Triglicéridos (mg/dL)	95±35	251±168*	188±105	173±108
HDL-Colesterol (mg/dL)	53±14	41±13*	45±17	46±14

TABLA 5.28: Comparación de los resultados bioquímicos entre controles y los diferentes tertiles. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 vs controles.

5.8.4 COMPARACIÓN TERTILES VS DUNNIGAN

RESULTADOS ANTROPOMÉTRICOS - DEXA				
VARIABLE	DUNNIGAN (n= 25)	TERTIL 1 (n= 28)	TERTIL 2 (n= 28)	TERTIL 3 (n= 29)
Edad (años)	40.72±16.19	55.75±8.96*	53.29±10.32*	50.97±11.22*
IMC	24.60±3.33	33.98±3.98*	34.42±4.25*	35.96±5.07*
Cintura (cm)	84.26±11.45	110.28±10.88*	109.07±9.87*	111.47±9.51*
Cadera (cm)	91.00±7.93	103.76±10.91*	106.16±8.23*	109.95±9.26*
Muslo (cm)	45.43±3.10	49.57±4.31	51.36±4.52	55.89±6.15*
Cintura/Cadera	0.93±0.07	1.06±0.08*	1.02±0.04*	1.02±0.05*
Cintura/Muslo	0.80±1.12	2.22±0.21*	2.10±0.24*	1.99±0.22*
Pliegue bicipital (mm)	5.18±3.30	23.94±10.94*	19.33±10.31*	21.10±9.68*
Pliegue tricipital (mm)	6.18±4.25	24.90±13.60*	25.00±10.14*	27.89±10.53*
Pliegue suprailiaco (mm)	13.07±9.61	44.26±13.60*	41.76±17.70*	38.02±9.63*
Pliegue subescapular (mm)	22.85±11.84	43.95±8.72*	39.99±13.00*	44.76±12.36*
Pliegue muslo (mm)	5.51±5.38	11.06±5.36	18.25±8.88*	27.70±10.02*
Pliegue pantorrilla (mm)	3.59±1.55	3.84±1.50	5.13±3.50	9.07±5.02
Grasa total (%)	17.11±13.15	40.14±4.52*	42.52±3.36*	46.24±3.15*
Grasa EESS (%)	23.33±6.10	41.26±5.74*	42.72±4.43*	45.25±3.79*
Grasa EEII (%)	18.16±4.69	26.15±3.62*	33.82±1.64*	39.66±2.22*
Grasa tronco (%)	30.81±7.13	47.29±4.88*	48.82±4.83*	51.85±4.16*
Grasa visceral (g)	1173±596	2548±1083*	2298±871*	2274±767*
Grasa SC abdominal (Kg)	9.64±4.30	20.48±5.27*	20.10±3.69*	21.78±4.01*
Grasa visceral % total	7.30±1.33	7.86±2.07	6.63±1.65	6.10±1.52
Grasa visceral/EEII (g)	0.38±0.11	0.49±0.20	0.30±0.10	0.25±0.08*

TABLA 5.29: Comparación de los resultados generales y antropométricos entre el grupo Dunnigan y los tres tertiles. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. *: p <0.05 vs Dunnigan. EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; SC: Subcutánea; Visceral%total: porcentaje que supone la grasa visceral con respecto a la total

Recalcar solo tres puntos (ver *Tabla 5.29*):

- A menor tertíl Köbberling, mayor similitud con respecto al grupo Dunnigan en cuanto a la circunferencia y al pliegue del muslo.
- No hubo diferencias en el pliegue de la pantorrilla.
- El porcentaje que supone la grasa visceral con respecto a la total tampoco difiere entre grupos. Es más, el cociente grasa visceral/grasa en extremidades inferiores es similar entre Dunnigan y tertiles uno y dos, esbozando un perfil concreto de riesgo. Al igual que el tertíl tres se aproxima a lo controles, el tertíl uno se aproxima a los Dunnigan.

A la vista de los datos la lipodistrofia a nivel global es más severa en FPLD2 que en FPLD1. Sin embargo pacientes T1K tienen no solo más diabetes (incluyendo gestacional), sino mayor resistencia a la insulina y más complicaciones micro y macrovasculares (*Tabla 5.30*).

DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS				
	DUNNIGAN (n= 25)	TERTIL 1 (n= 28)	TERTIL 2 (n= 28)	TERTIL 3 (n= 29)
Acrocordones	4	29.6*	24*	41.4*
Diabetes tipo 2	36	89.3*	75*	58.6
Retinopatía diabética	4	42.3*	16.7	20
Nefropatía diabética	8	44.4*	24	15
Complicaciones macrovasculares	4	28.6*	17.9	10.3
Cardiopatía isquémica	4	25*	7.1	6.9
Hipertensión arterial	28	82*	67.9*	62*
Complicaciones obstétricas	12	68.8*	62.5*	61.1*
Esteatosis hepática	28	84.2*	80*	85*
Glucemia (mg/dL)	128±74	184±79*	140±57	146±70
HB A1C	7.21±2.53	8.50±1.73	7.54±1.59	6.64±1.22
HOMA	6.60±5.53	12.11±9.74*	5.84±5.36	4.55±3.51
Triglicéridos (mg/dL)	304±411	251±168	188±105	173±108
HDL-colesterol (mg/dL)	39±17	41±13	45±17	46±14

TABLA 5.30: Comparación de los resultados clínicos y bioquímicos entre el grupo Dunnigan y los tres tertiles. Los datos se muestran como la media±desviación estándar. EESS: Extremidades superiores; EEII: Extremidades inferiores; SC: Subcutánea; Visceral%total: porcentaje que supone la grasa visceral con respecto a la total*: p<0.05 vs Dunnigan.

5.9 BÚSQUEDA DE UN CRITERIO DIAGNÓSTICO: EL KÖB INDEX

En un intento por establecer puntos de corte diagnósticos para FPLD1, se ejecutaron las curvas ROC de tres cocientes diferentes:

- Porcentajes de grasa troncular vs extremidades cuantificados mediante DEXA:

% grasa en tronco/% grasa en piernas (**T/LL %**: *Truncal/Lower Limbs fat in percentage*)

- Masa de grasa troncular vs extremidades inferiores medidos mediante DEXA:

Kg grasa en tronco/Kg grasa en piernas (**T/LL kg**: *Truncal/Lower Limbs fat in Kg*)

- Pliegues en extremidades superiores vs pliegues en extremidades inferiores:

Pliegue subescapular/Pliegue pantorrilla (**SSc/Calf SF**: *Subscapular/Calf skinfolds*). A este índice lo denominamos índice Köbberling (**KöB Index**).

Los puntos de corte se seleccionaron para acercarse lo máximo posible a una sensibilidad del 80% y a un valor de (especificidad-1) de 20%, según el índice de Youden (Sensibilidad – Especificidad + 1). En la *Figura 5.11* se ilustran las curvas para cada uno de los cocientes previos, y en la *Tabla 5.31* los valores estadísticos obtenidos.

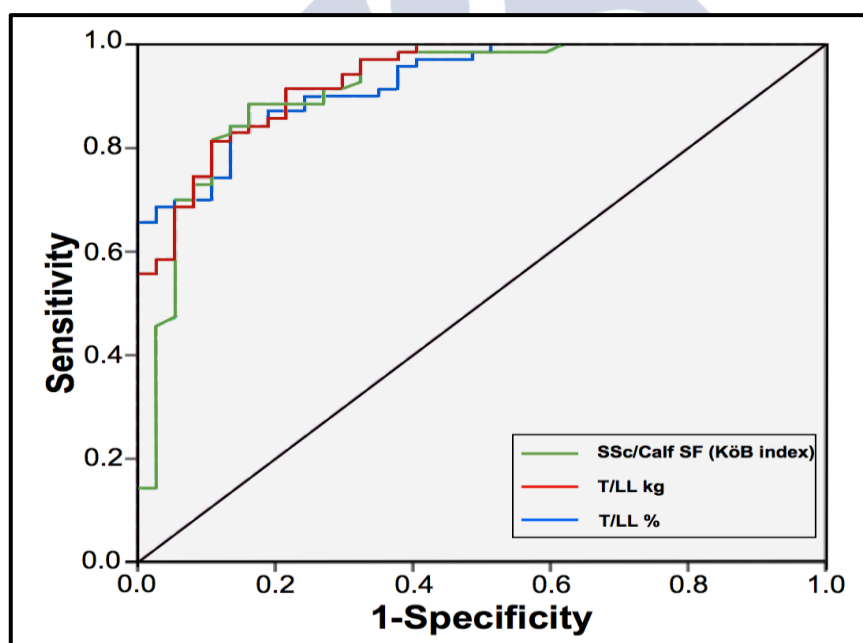


FIGURA 5.11: Curva ROC correspondiente a los resultados para el KöB Index entre las pacientes Köbberling. Curva verde: SSc/Calf SF o KöB Índice (pliegue subescapular/pliegue pantorrilla en mm); curva roja: T/LL Kg (grasa en tronco/grasa en extremidades inferiores en Kg); curva azul: T/LL % (porcentaje de grasa en tronco/porcentaje de grasa en extremidades inferiores). Sensitivity: Sensibilidad; Specificity: Especificidad.

Tronco/ EEII	Punto de corte	Sen.(%)	Esp.(%)	ABC (95% IC)	Youden	VPP (%)	VPN (%)
SSc/Calf SF	3.477	89	84	0.933 (0.89-0.98)	0.724	0.87	0.83
T/LL kg	2.153	89	78	0.918 (0.86-0.97)	0.671	0.84	0.87
T/LL %	1.282	81	87	0.911 (0.86-0.97)	0.676	0.89	0.83

TABLA 5.31: Análisis ROC para los diferentes cocientes tronco/extremidades inferiores. SSc/Calf SF: pliegues subescapular/pantorrilla; T/LL kg: Grasa tronco/extremidades inferiores en Kg; T/LL %: Grasa tronco/extremidades inferiores en porcentaje; EEII: Extremidades inferiores; Sen.: sensibilidad; Esp.: especificidad; ABC: área bajo la curva; IC: Intervalo de confianza; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

Por tanto, parece que los tres puntos de corte son útiles a la hora de establecer el diagnóstico de FPLD1, ya que presentan grados elevados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, y con ABC mayores de 0.9. Por último, el K \ddot{O} B Index presenta una ventaja clara: se trata de una herramienta sencilla, barata, fácilmente aplicable a la práctica clínica habitual utilizando tan solo un plicómetro.



5.10 RESULTADOS GENÉTICOS

En las *Tablas 5.32 y 5.33* se resumen las variantes y combinaciones de variantes, respectivamente, asociadas a rasgos fenotípicos coincidentes en los diferentes pedigrís.

VARIANTE	P 186 L	R 121W	V 153 I	R 873 Q	A 154 T	R 274 T	R 922 H	R 254*	S 803L	R 1462 Q	E 939 G	A 194 V	G 20 D	R 502 Q	
	PGR	STAR	TGFBR 1	PLD 2	MSTN	TM PO	PDG FRB	ESR 2	ESR 1	FAS	FAS	LIPE	PLIN 5	PDG FRB	
PEDIGRÍ	1	2	2	3	3	4	5	6	6	10	12	21	17	22	
N	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	4	2	2	2
FENOTIPO	V	V	V	V	V	V		V	V	V			V	V	
DIABETES / GBA / ITG	V	V	V	V	V	V				V	V	V	V	V	
HIPERTRIG.	V							V		V					
HIPERCOL.	V									V					
ACV										V					
CÁNCER							V								

TABLA 5.32 Variantes asociadas a rasgos fenotípicos coincidentes. N: Número de portadores; V: presencia de rasgo. GBA: Glucemia basal alterada; ITG: Intolerancia a la glucosa; Hipertrig: Hipertrigliceridemia; Hipercol: Hipercolesterolemia; ACV: Accidente cerebro-vascular.

CONJUNTO DE VARIANTES	V153I(TGFBR1) R121W(STAR)	A358V(GLUT4) T379I(LPL) I386T(GPAM) R274K(TMPO)	R254*(ESR2) R922H(PDGFRB)	R502Q(PDGFRB) G267D(PLIN5)
PEDIGRÍ	2	5	6	22
NÚMERO PORTADORES	2	2	2	2
FENOTIPO	V		V	V
DIABETES / GBA / ITG	V	V		V
HIPERTRIGLICERIDEMIA			V	
CÁNCER			V	

TABLA 5.33 Combinaciones de variantes asociados a rasgos fenotípicos coincidentes. GBA: Glucemia basal alterada; ITG: Intolerancia a la glucosa.

En la *Tabla 5.34* se hace un resumen general de las variantes encontradas, especificando el número de portadores con y sin fenotipo para cada familia (no incluye el caso índice).

VARIANTES	FRECUENCIA ALÉLICA	LRT	Nº FAMILIARES FENOTIPO			Nº FAMILIARES SIN FENOTIPO		
			M	NM	NE	M	NM	NE
PLIN1								
p. T82I	0.001	N	0	2	1	0	1	1
p. S348L	0.014	N	0	1	2	0	1	0
ZMPSTE24								
p. G343E	0.0003	D	-	-	-	-	-	-
GLUT4								
p. T79S	0.001	D	0	0	1	0	2	0
p. A358V	0.002	D	1	1	1	0	0	1
MED1								
p. P286S	ND	N	0	3	2	0	0	2
PLIN5								

p. G267D	ND	U	1	0	1	0	0	1
ABHD5								
p. R114L	0.003	N	0	1	2	0	1	0
FASN								
p. P617L	0.001	N	0	2	1	0	1	2
p. E939G	ND	N	1	0	1	2	1	2
p. V1389L	ND	D	1	2	2	2	1	2
p. R1462Q	0.0002	N	2	0	1	0	0	2
p. P1779L	0.004	N	-	-	-	-	-	-
LPL								
p. T379I	0.001	N	1	1	1	0	1	1
DGAT1								
p. K152R	0.007	N	1	2	2	0	3	2
			1	2	3	0	0	1
LIPE								
p. A194V	0.001	N	1	0	0	0	1	1
p. S234P	3.29457e-05	N	1	1	0	2	0	2
PLD2								
p. R490C	0.005	N	-	-	-	-	-	-
p. P497L:	8.23642e-06	N	-	-	-	-	-	-
T569A	0.002	D	0	1	0	0	2	0
p. R873Q	0.0002	D	0	1	1	1	1	0
p. P928T	4.94299e-05	D	0	1	1	3	0	2
TGFRB1								
p. V153I	0.0004	N	1	0	1	0	0	3
			1	0	1	0	2	0
PDGFRA								
p. G79D	0.004	U	1	1	1	1	0	1
			2	0	3	1	3	1
PDGFRB								
p. P345S	0.002	N	0	0	1	2	2	2
p. S408C	0.001	D	-	-	-	-	-	-
p. E485K	0.011	N	0	1	1	0	0	3
p. R502Q	0.001	N	1	0	1	0	0	1
p. R922H	8.23642e-06	D	2	1	0	2	4	0
MSTN								
p. A154T	7.41339e-05	D	2	0	2	0	2	0
GPAM								
p. I386T	0.007	D	1	1	1	0	1	1
NRIP1								

p. H221R	0.007	N	1	1	3	2	2	1
p. V475L	ND	N	2	1	0	2	4	0
p. S803L	0.006	N	1	0	1	0	0	0
			0	1	1	0	1	0
ESR1								
p. T563A	0.0002	N	0	0	1	1	2	2
ESR2								
p. R254*	ND	N	3	0	0	0	6	0
PGR								
p. P186L	0.005	N	0	0	1	0	2	0
COL1A1								
p. P205A	0.002	D	0	0	3	1	0	2
BMP7								
p. N321S	0.008	N	1	1	1	0	0	1
HSD11B1								
p. A236V	ND	N	0	3	2	2	1	2
NR1H2								
p. S2F	0.004	N	0	2	1	0	0	1
CYP11A1								
p. E314K	0.001	N	0	1	1	0	0	3
STAR								
p. T47M	0.001	N	2	1	2	2	1	2
p. R121W :	0.001	D	1	0	1	0	0	3
TMPO								
p. R274k	0.002	N	2	0	1	0	0	1

TABLA 5.34: Variantes halladas en secuenciación masiva y confirmadas mediante Sanger. Se especifica su frecuencia alélica y su potencial patógeno mediante herramienta LRT_PRED, así como el número de familiares mutantes y no mutantes, con o sin fenotipo, entre los que fueron vistos por el facultativo en cada familia. Resaltados en negrita aquellos casos donde la variante aparece solo, y siempre, en presencia de fenotipo. Cada fila verde se corresponde con una familia. D: Disease, enfermedad. N: Normal. U: Unknown, no conocido. M: mutación. NM: No mutación. NE: No estudiado a nivel molecular.

Por último, de todos los genes candidatos que se incluyeron en el panel NGS, aquellos en los que aparecieron variantes se enumeran en la *Tabla 5.35*, así como su potencial patógeno según las herramientas de predicción in silico. Siempre que fuera posible, se diseñaron árboles genealógicos para cada una de las pacientes (*Apéndices 1 y 2*).

GEN, VARIANTE, EXÓN	FRECUENCIA	PATOGENICIDAD IN SILICO
<p>Perilipin 1: PLIN1-001 (ENST00000300055) p. T82I: exón 3 (ENSE00001106925) rs150004289 SNP</p> <p>Posición 15: 90216446 Alelos G/A cDNA 411 Proteína 82 Aminoácidos T/I Codones aCc/aTc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999 (5002) A: 0.001 (6)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.998 (2498) A G: 0.002 (6)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.01 PPH2: 0.963 MA: 2.015 FATHMM: 3.3 CONDEL: 0.351685642621 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Perilipin 1: PLIN1-001 (ENST00000300055) p. S348L: exón 8 (ENSE00001106920) rs8179071 SNP</p> <p>Posición 15: 90210333 Alelos G/A cDNA 1209 Proteína 348 Aminoácidos S/L Codones tCg/tTg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.986 (4938) A: 0.014 (70) (polimorfismo)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.973 (2437) A A: 0.001 (3) A G: 0.026 (64)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.0 PPH2: 0.998 MA: 2.32 FATHMM: 3.17 CONDEL: 0.386586139434 CONDEL_LABEL: N ClinVar: BENIGN</p>
<p>Zinc Metalloproteinase Ste24: ZMPSTE24-001 (ENST00000372759) p. G343E: exón 8 (ENSE00000768297) rs554224406 SNP</p> <p>Posición 1: 40751670 Alelos G/A cDNA 1193 Proteína 343 Aminoácidos G/E Codones gGa/gAa MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999600638977636 (5006) A: 0.000399361022364217 (2)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.999 (2502) A G: 0.001 (2)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.1 PPH2: 0.445 MA: 2.2 FATHMM: -0.83 CONDEL: 0.585304880352 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
<p>Glucose transporter 4: SLC2A4-001 (ENST00000317370) p. T79S: exón 3 (ENSE00001276536) rs8192703 SNP</p> <p>Posición 17: 7186877 Alelos C/G cDNA 504 Proteína 79 Aminoácidos T/S Codones aCc/aGc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999 (5004) G: 0.001 (4)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.998 (2500) C G: 0.002 (4)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.28 PPH2: 0.01 MA: 0.355 FATHMM: -0.69 CONDEL: 0.475251913709 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Glucose transporter 4: SLC2A4-001 (ENST00000317370) p. A358V: exón 9 (ENSE00003593177) rs8192702 SNP</p> <p>Posición 17: 7188459 Alelos C/T cDNA 1341 Proteína 358 Aminoácidos A/V Codones gCg/gTg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.998 (5000) T: 0.002 (8)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.997 (2496) C T: 0.003 (8)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.15 PPH2: 0.103 MA: 1.135 FATHMM: -1.38 CONDEL: 0.528021219385 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>

<p>PPAR-binding protein: MED1-001 (ENST00000300651) p. P286S: exón 12 (ENSE00003495932) 17: 37580070 G/A NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS.</p>	SD	<p>LRT: N SIFT: 0.01 PPH2: 0.999 MA: 2.435 FATHMM: 0.72 CONDEL: 0.53347437405 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>														
<p>Perilipin 5: PLIN5-001 (ENST00000381848) p. G267D: exón 7 (ENSE00003524826) rs199793340 SNP</p> <table border="1" data-bbox="229 548 587 734"> <tr><td>Posición</td><td>19: 4525009</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>C/T</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>881</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>267</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>G/V/D</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	19: 4525009	Alelos	C/T	cDNA	881	Proteína	267	Aminoácidos	G/V/D	MISSENSE		SD	<p>LRT: U SIFT: 0.46 PPH2: 0.028 MA: 0.695 FATHMM: 2.29 CONDEL: 0.392408555727 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>		
Posición	19: 4525009															
Alelos	C/T															
cDNA	881															
Proteína	267															
Aminoácidos	G/V/D															
MISSENSE																
<p>Abhydrolase domain containing 5, lipid droplet-binding protein CGI-58: ABHD5-001 (ENST00000458276) p. R114L: exón 3 (ENSE00003521589) rs148743497 SNP</p> <table border="1" data-bbox="229 891 587 1093"> <tr><td>Posición</td><td>3: 43743914</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>G/T</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>464</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>114</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>R/L</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>cGa/cTa</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	3: 43743914	Alelos	G/T	cDNA	464	Proteína	114	Aminoácidos	R/L	Codones	cGa/cTa	MISSENSE		<p>ALÉLICA G: 0.997 (4995) T: 0.003 (13)</p> <p>GENOTÍPICA G/G: 0.995 (2491) G/T: 0.005 (13)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.2 PPH2: 0.993 MA: 1.29 FATHMM: -1.86 CONDEL: 0.533938478825 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
Posición	3: 43743914															
Alelos	G/T															
cDNA	464															
Proteína	114															
Aminoácidos	R/L															
Codones	cGa/cTa															
MISSENSE																
<p>Fatty acid sintetasa: FASN-001 (ENST00000306749) p. P617L : exón 11 (ENSE00002445306) rs45444391 SNP</p> <table border="1" data-bbox="229 1220 587 1429"> <tr><td>Posición</td><td>17: 80048271</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>G/A</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>2069</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>617</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>P/L</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>cCg/cTg</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	17: 80048271	Alelos	G/A	cDNA	2069	Proteína	617	Aminoácidos	P/L	Codones	cCg/cTg	MISSENSE		<p>ALÉLICA G: 0.999 (5004) A: 0.001 (4)</p> <p>GENOTÍPICA G/G: 0.998 (2500) A/G: 0.002 (4)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.23 PPH2: 0.007 MA: 1.62 FATHMM: 0.81 CONDEL: 0.458016420806 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
Posición	17: 80048271															
Alelos	G/A															
cDNA	2069															
Proteína	617															
Aminoácidos	P/L															
Codones	cCg/cTg															
MISSENSE																
<p>Fatty acid sintetasa: FASN-001 (ENST00000306749) p. E939G : exón 18 (ENSE00002502969) 17: 80045880 T/C NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS.</p>	SD	<p>LRT: N SIFT: 0.27 PPH2: 0.088 MA: 2.545 FATHMM: 1.65 CONDEL: 0.483117827519 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>														
<p>Fatty acid sintetasa: FASN-001 (ENST00000306749) p. V1389L: exón 24 (ENSE00001163328) 17: 80043236 C/G NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS.</p>	SD	<p>LRT: D SIFT: 0.05 PPH2: 0.625 MA: 1.325 FATHMM: 2.75 CONDEL: 0.371320102362 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>														

<p>Fatty acid sintetasa: FASN-001 (ENST00000306749) p. R1462Q : exón 25 (ENSE00001163322) rs140112183 SNP</p> <p>Posición 17: 80042935 Alelos C/T cDNA 4604 Proteína 1462 Aminoácidos R/Q Codones cGa/cAa MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999800319488818 (5007) T: 0.000199680511182109 (1)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.999600638977636 (2503) C T: 0.000399361022364217 (1)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.7 PPH2: 0.0 MA: -0.415 FATHMM: 1.84 CONDEL: 0.374184925642 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Fatty acid sintetasa: FASN-001 (ENST00000306749) p. P1779L : exón 31 (ENSE00001163286) rs2229426 SNP</p> <p>Posición 17: 80041398 Alelos G/A cDNA 5555 Proteína 1779 Aminoácidos P/L MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.996 (4987) A: 0.004 (21)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.992 (2483) A G: 0.008 (21)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.02 PPH2: 0.027 MA: 1.495 FATHMM: 3.84 CONDEL: 0.324468101899 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Lipoprotein lipase: LPL-001 (ENST00000311322) p. T379I: exón 7 (ENSE00001206548) rs76708715 SNP</p> <p>Posición 8: 19816888 Alelos C/T cDNA 1606 Proteína 379 Aminoácidos T/I MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999 (8595) T: 0.001 (5)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.999 (4295) C T: 0.001 (5)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.023 PPH2: 1.72 MA: -0.17 CONDEL: 0.505181692671 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Diacylglycerol O-acyltransferase 1: DGAT1-001 (ENST00000332324) p. K152R: exón 5 (ENSE00003564010) rs55907012 SNP</p> <p>Posición 8: 145542375 Alelos T/C cDNA 729 Proteína 152 Aminoácidos K/R Codones aAg/aGg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA T: 0.993 (4975) C: 0.007 (33)</p> <p>GENOTÍPICA T T: 0.987 (2471) C T: 0.013 (33)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.26 PPH2: 0.01 MA: -0.1 FATHMM: 1.61 CONDEL: 0.395837184064 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Lipase, hormone-sensitive: LIPE-001 (ENST00000244289) p. A194V: exón 1 (ENSE00001162583) rs34996020 SNP</p> <p>Posición 19: 42930721 Alelos G/A cDNA 858 Proteína 194 Aminoácidos A/V Codones gCc/gTc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999 (5001) A: 0.001 (7)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.997 (2497) A G: 0.003 (7)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.51 PPH2: 0.003 MA: 0.345 FATHMM: 1.94 CONDEL: 0.399708568448 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>

<p>Lipase, hormone-sensitive: LIPE-001 (ENST00000244289) p. S234P: exón 1 (ENSE00001162583) rs771107352 SNP</p> <p>Posición 19: 42930602 Alelos A/G cDNA 977 Proteína 234 Aminoácidos S/P Codones Tca/Cca MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA A: 0.999967 (121408) G: 3.29457e-05 (4)</p> <p>GENOTÍPICA SD</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.07 PPH2: 0.001 MA: 1.61 FATHMM: 3.71 CONDEL: 0.324318810816 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Phospholipase D2: PLD2-001 (ENST00000263088) p. R490C: exón 15 (ENSE00003475241) rs115426183 SNP</p> <p>Posición 17: 4719927 Alelos C/T cDNA 1599 Proteína 490 Aminoácidos R/C Codones Cgc/Tgc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.995 (4984) T: 0.005 (24)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.992 (2483) C T: 0.007 (18) T T: 0.001 (3)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.07 PPH2: 0.0 MA: -1.1 FATHMM: 3.23 CONDEL: 0.30838167282 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Phospholipase D2: PLD2-001 (ENST00000263088) p. P497L: exón 15 (ENSE00003475241) rs776616081 SNP</p> <p>Posición 17: 4719949 Alelos C/T cDNA 1621 Proteína 497 Aminoácidos P/L Codones cCa/cTa MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999992 (121411) T: 8.23642e-06 (1)</p> <p>GENOTÍPICA SD</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.29 PPH2: 0.001 MA: 1.625 FATHMM: 3.31 CONDEL: 0.338726216346 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Phospholipase D2: PLD2-001 (ENST00000263088) p. T569A: exón 17 (ENSE00003484430) rs137971062 SNP</p> <p>Posición 17: 4720444 Alelos A/G cDNA 1836 Proteína 569 Aminoácidos T/A Codones Acc/Gcc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA A: 0.998 (4998) G: 0.002 (10)</p> <p>GENOTÍPICA A A: 0.996 (2494) A G: 0.004 (10)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.5 PPH2: 0.003 MA: 1.875 FATHMM: 1.98 CONDEL: 0.382188385586 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Phospholipase D2: PLD2-001 (ENST00000263088) p. R873Q: exón 25 (ENSE00002681387) rs547370593 SNP</p> <p>Posición 17: 4725975 Alelos G/A cDNA 2749 Proteína 873 Aminoácidos R/Q Codones cGg/cAg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999800319488818 (5007) A: 0.000199680511182109 (1)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.999600638977636 (2503) A G: 0.000399361022364217 (1)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.58 PPH2: 0.018 MA: 1.54 FATHMM: 3.29 CONDEL: 0.343167959838 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>

<p>Phospholipase D2: PLD2-001 (ENST00000263088) p. P928T: exón 25 (ENSE00002681387) rs764878216 SNP</p> <p>Posición 17: 4726139 Alelos C/A cDNA 2913 Proteína 928 Aminoácidos P/T Codones Ccc/Acc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999951 (121378) A: 4.94299e-05 (6)</p> <p>GENOTÍPICA SD</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.0 PPH2: 0.959 MA: 2.945 FATHMM: 3.0 CONDEL: 0.459703292491 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Transforming growth factor, beta receptor 1: TGFBR1-001 (ENST00000374994) p. V153I: exón 3 (ENSE00003462927) rs56014374 SNP</p> <p>Posición 9: 101894904 Alelos G/A cDNA 574 Proteína 153 Aminoácidos V/I Codones Gtc/Atc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999600638977636 (5006) A: 0.000399361022364217 (2)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.999 (2502) A G: 0.001 (2)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.4 PPH2: 0.011 MA: 0.69 FATHMM: 0.11 CONDEL: 0.474564953022 CONDEL_LABEL: ClinVar: U</p>
<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. G79D: exón 3 (ENSE00003680752) rs36035373 SNP</p> <p>Posición 4: 55127448 Alelos G/A cDNA 567 Proteína 79 Aminoácidos G/D Codones gGc/gAc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.996 (4988) A: 0.004 (20)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.992 (2484) A G: 0.008 (20)</p>	<p>LRT: U SIFT: 0.13 PPH2: 0.988 MA: 2.585 FATHMM: 1.69 CONDEL: 0.484870037216 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. P345S : exón 7 (ENSE00003648053) rs2229558 SNP</p> <p>Posición 5: 149512407 Alelos G/A cDNA 1503 Proteína 345 Aminoácidos P/S Codones Ccg/Tcg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.998 (4997) A: 0.002 (11)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.996 (2493) A G: 0.004 (11)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.52 PPH2: 0.047 MA: 0.53 FATHMM: -0.22 CONDEL: 0.477467477077 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. S408C: exón 8 (ENSE00003652119) rs200203294 SNP</p> <p>Posición 5: 149511562 Alelos G/C cDNA 1693 Proteína 408 Aminoácidos S/C Codones tCc/tGc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.999 (5005) C: 0.001 (3)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.999 (2501) C G: 0.001 (3)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.0 PPH2: 0.986 MA: 2.215 FATHMM: -0.4 CONDEL: 0.566343573593 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>

<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. E485K: exón 10 (ENSE00003682400) rs41287110 SNP</p> <p>Posición 5: 149509446 Alelos C/T cDNA 1923 Proteína 485 Aminoácidos E/K Codones Gag/Aag MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.989 (4954) T: 0.011 (54)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.978 (2450) C T: 0.022 (54)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.38 PPH2: 0.034 MA: 0.69 FATHMM: -0.98 CONDEL: 0.504824097648 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. R502Q: exón 10 (ENSE00003682400) rs148974733 SNP</p> <p>Posición 5: 149509394 Alelos C/T cDNA 1975 Proteína 502 Aminoácidos R/Q Codones cGg/cAg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999 (5001) T: 0.001 (7)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.997 (2497) C T: 0.003 (7)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.74 PPH2: 0.0 MA: -1.59 FATHMM: -0.84 CONDEL: 0.319127155305 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide: PDGFRB-001 (ENST00000261799) p. R922H: exón 20 (ENSE00003517537) rs767216776 SNP</p> <p>Posición 5: 149499063 Alelos C/T cDNA 3235 Proteína 922 Aminoácidos R/H Codones cGc/cAc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999992 (121411) T: 8.23642e-06 (1)</p> <p>GENOTÍPICA SD</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.0 PPH2: 1.0 MA: 1.45 FATHMM: -1.98 CONDEL: 0.538485510981 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
<p>Myostatin: MSTN-00(ENST00000260950) p. A154T: exón 2 (ENSE00000783895) rs765715434 SNP</p> <p>Posición 2: 190925075 Alelos C/T cDNA 593 Proteína 154 Aminoácidos A/T Codones Gcc/Acc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.999926 (121393) T: 7.41339e-05 (9)</p> <p>GENOTÍPICA SD</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.0 PPH2: 0.992 MA: 2.46 FATHMM: -2.79 CONDEL: 0.599276356666 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
<p>Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial: GPAM-001 (ENST00000348367) p. I386T: exón 12 (ENSE00000811865) rs35019520 SNP</p> <p>Posición 10: 113926224 Alelos A/G cDNA 1355 Proteína 386 Aminoácidos I/T Codones aTt/aCt MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA A: 0.993 (4971) G: 0.007 (37)</p> <p>GENOTÍPICA A A: 0.986 (2469) A G: 0.013 (33) G G: 0.001 (2)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.39 PPH2: 0.023 MA: 0.0 FATHMM: 0.96 CONDEL: 0.417163263648 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>

<p>Nuclear receptor interacting protein 1: NRIP1-002 (ENST00000400202) p. H221R: exón 3 (ENSE00001541968) rs139263261 SNP</p> <p>Posición 21: 16339852 Alelos T/C cDNA 1375 Proteína 221 Aminoácidos H/R Codones cAt/cGt MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA T: 0.993 (4974) C: 0.007 (34)</p> <p>GENOTÍPICA T T: 0.986 (2470) C T: 0.014 (34)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.16 PPH2: 0.003 MA: 0.895 FATHMM: 3.16 CONDEL: 0.360554138063 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Nuclear receptor interacting protein 1: NRIP1-002 (ENST00000400202) p. V475L: exón 3 (ENSE00001541968) 21: 16339091 C/G NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS.</p>	<p>SD</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.18 PPH2: 0.048 MA: 1.355 FATHMM: 1.78 CONDEL: 0.412090339966 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Nuclear receptor interacting protein 1: NRIP1-002 (ENST00000400202) p. S803L: exón 3 (ENSE00001541968) rs61750208 SNP</p> <p>Posición 21: 16338106 Alelos G/A cDNA 3121 Proteína 803 Aminoácidos S/L Codones tCg/tTg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.994 (4980) A: 0.006 (28)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.989 (2476) A G: 0.011 (28)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.14 PPH2: 0.002 MA: 0.46 FATHMM: 3.01 CONDEL: 0.36757962636 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Estrogen receptor 1: ESR1-201 (ENST00000440973) p. T563A: exón 10 (ENSE00001128501) rs146924427 SNP</p> <p>Posición 6: 152420000 Alelos A/G cDNA 2057 Proteína 563 Aminoácidos T/A Codones Acg/Geg MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA A: 0.999767 (8598) G: 0.000232558 (2)</p> <p>GENOTÍPICA A A: 0.999535 (4298) A G: 0.000465116 (2)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.72 PPH2: 0.012 MA: 0.69 FATHMM: -2.89 CONDEL: 0.514046148318 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Estrogen receptor 2: ESR2-001 (ENST00000341099) Variante R254*: exón 5 (ENSE00003539676) 14:64727359 NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS. Codón de parada</p>	<p>SD</p>	<p>Proteína truncada</p>

<p>Progesterone receptor: PGR-001 (ENST00000325455) p. P186L: exón 1 (ENSE00001204729) rs11571145 SNP</p> <p>Posición 11: 100999245 Alelos G/A cDNA 2011 Proteína 186 Aminoácidos P/L Codones cCc/cTc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.995 (4984) A: 0.005 (24)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.990 (2480) A G: 0.010 (24)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.0 PPH2: 0.312 MA: 2.135 FATHMM: 2.2 CONDEL: 0.410546591447 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
<p>Collagen, type I, alpha I: COL1A1-001 (ENST00000225964) p. P205A: exón 8 (ENSE00003621866) rs72667032 SNP</p> <p>Posición 17: 48275339 Alelos G/C cDNA 732 Proteína 205 Aminoácidos P/A Codones Cct/Gct MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA G: 0.998 (4999) C: 0.002 (9)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.996 (2495) C G: 0.004 (9)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.15 PPH2: 0.036 MA: 1.71 FATHMM: -4.05 CONDEL: 0.564549932868 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
<p>Bone morphogenetic protein 7: BMP7-001 (ENST00000395863) p. N321S : exón 5 (ENSE00003614759) rs61733438 SNP</p> <p>Posición 20: 55750060 Alelos T/C cDNA 1468 Proteína 321 Aminoácidos N/S Codones aAc/aGc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA T: 0.992 (4970) C: 0.008 (38)</p> <p>GENOTÍPICA T T: 0.985 (2466) C T: 0.015 (38)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.77 PPH2: 0.07 MA: 1.1 FATHMM: -1.37 CONDEL: 0.526643554339 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
<p>Hydroxysteroid 11 beta dehydrogenase 1: HSD11B1-002 (ENST00000367028) p. A236V: exón 7 (ENSE00001068294) CHR1: 209907694 C/T NO RECOGIDA EN BASES DE DATOS.</p>	<p>SD</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.77 PPH2: 0.07 MA: 1.1 FATHMM: -1.37 CONDEL: 0.526643554339 CONDEL_LABEL: D</p>
<p>Liver X nuclear receptor beta: NR1H2-001 (ENST00000253727) p. S2F: exón 3 (ENSE00003490353) rs41379547 SNP</p> <p>Posición 19: 50880867 Alelos C/T cDNA 240 Proteína 2 Aminoácidos S/F Codones tCc/tTc MISSENSE</p>	<p>ALÉLICA C: 0.996 (4986) T: 0.004 (22)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.992 (2483) C T: 0.008 (20) T T: 0.000399361022364217 (1)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.6 PPH2: 0.496 MA: 1.75 FATHMM: 0.74 CONDEL: 0.45752798488 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>

<p>Cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1: CYP11A1-001 (ENST00000268053) p. E314K: exón 5 (ENSE00003598172) rs6161 SNP</p> <table border="1"> <tr><td>Posición</td><td>15: 74635368</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>C/T</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>1095</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>314</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>E/K</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>Gag/Aag</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	15: 74635368	Alelos	C/T	cDNA	1095	Proteína	314	Aminoácidos	E/K	Codones	Gag/Aag	MISSENSE		<p>ALÉLICA C: 0.999 (5005) T: 0.001 (3)</p> <p>GENOTÍPICA C C: 0.999 (2501) C T: 0.001 (3)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.31 PPH2: 0.025 MA: 1.205 FATHMM: -0.49 CONDEL: 0.515330200615 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
Posición	15: 74635368															
Alelos	C/T															
cDNA	1095															
Proteína	314															
Aminoácidos	E/K															
Codones	Gag/Aag															
MISSENSE																
<p>Steroidogenic acute regulatory protein: STAR-001 (ENST00000276449) p. T47M : exón 2 (ENSE00003523986) rs182563252 SNP</p> <table border="1"> <tr><td>Posición</td><td>8: 38006197</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>G/A</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>587</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>47</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>T/M</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>aCg/aTg</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	8: 38006197	Alelos	G/A	cDNA	587	Proteína	47	Aminoácidos	T/M	Codones	aCg/aTg	MISSENSE		<p>ALÉLICA G: 0.999 (5005) A: 0.001 (3)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.999 (2501) A G: 0.001 (3)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.15 PPH2: 0.005 MA: 0.895 FATHMM: -2.1 CONDEL: 0.517521354877 CONDEL_LABEL: N Clin_Var: ND</p>
Posición	8: 38006197															
Alelos	G/A															
cDNA	587															
Proteína	47															
Aminoácidos	T/M															
Codones	aCg/aTg															
MISSENSE																
<p>Steroidogenic acute regulatory protein: STAR-001 (ENST00000276449) p. R121W : exón 4 (ENSE00003574459) rs34908868 SNP</p> <table border="1"> <tr><td>Posición</td><td>8: 38003911</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>G/A</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>808</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>121</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>R/W</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>Cgg/Tgg</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	8: 38003911	Alelos	G/A	cDNA	808	Proteína	121	Aminoácidos	R/W	Codones	Cgg/Tgg	MISSENSE		<p>ALÉLICA G: 0.999 (5004) A: 0.001 (4)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.998 (2500) A G: 0.002 (4)</p>	<p>LRT: D SIFT: 0.01 PPH2: 0.995 MA: 2.67 FATHMM: -1.86 CONDEL: 0.633958865364 CONDEL_LABEL: D ClinVar: ND</p>
Posición	8: 38003911															
Alelos	G/A															
cDNA	808															
Proteína	121															
Aminoácidos	R/W															
Codones	Cgg/Tgg															
MISSENSE																
<p>Thymopoietin: TMPO- 001 (ENSG00000120802) p. R274K : exón 4 (ENSE00001154521) rs139700737 SNP</p> <table border="1"> <tr><td>Posición</td><td>12: 98926856</td></tr> <tr><td>Alelos</td><td>G/A</td></tr> <tr><td>cDNA</td><td>1059</td></tr> <tr><td>Proteína</td><td>274</td></tr> <tr><td>Aminoácidos</td><td>R/K</td></tr> <tr><td>Codones</td><td>aGg/aAg</td></tr> <tr><td>MISSENSE</td><td></td></tr> </table>	Posición	12: 98926856	Alelos	G/A	cDNA	1059	Proteína	274	Aminoácidos	R/K	Codones	aGg/aAg	MISSENSE		<p>ALÉLICA G: 0.998 (4999) A: 0.002 (9)</p> <p>GENOTÍPICA G G: 0.996 (2495) A G: 0.004 (9)</p>	<p>LRT: N SIFT: 0.97 PPH2: 0.004 MA: 0.345 FATHMM: 1.68 CONDEL: 0.408051747212 CONDEL_LABEL: N ClinVar: ND</p>
Posición	12: 98926856															
Alelos	G/A															
cDNA	1059															
Proteína	274															
Aminoácidos	R/K															
Codones	aGg/aAg															
MISSENSE																

TABLA 5.35 Variantes encontradas en el panel, y comprobadas mediante Sanger. Se especifica la posición dentro del gen y la proteína, así como el tipo de variante y la frecuencia alélica/genotípica recogida en www.ensembl.org. El posible efecto patógeno se calculó mediante las técnicas de predicción in silico (ver *Apartado 4.7.3*), siendo D: Deleterious (deletéreo); N: Neutral (neutral); U: Unknown (desconocido). ND: Non disease (no enfermedad). SD: Sin datos; Missense: Mutación con cambio de sentido.

De todas las variantes encontradas y confirmadas, y a la luz de los árboles genealógicos, se enumeran y comentan a continuación las que resultaron especialmente llamativas. Su potencial capacidad para producir lipodistrofia se analiza en la discusión de la tesis.

PGR (PROGESTERONE RECEPTOR). VARIANTE p.P186L, rs11571145

Madre e hijo de 65 y 43 años respectivamente, con hipertrigliceridemia y datos de resistencia a la insulina (diabetes en la madre, HOMA 10 y acantosis franca en el hijo), así como fenotipo lipodistrófico (claro en la madre y muy sugestivo en el hijo a la exploración física), presentaron esta variante. Otro hijo de 32 años, sin datos de resistencia a la insulina y fenotipo ausente fue negativo para la misma. Adicionalmente, solo los dos mutantes estaban diagnosticados de hipercolesterolemia con cifras de LDL colesterol superiores a 200 mg/dL. Se puede consultar el árbol genealógico para esta variante en el *Apéndice 1 (Pedigrí 1)*.

STAR (STEROIDOGENIC ACUTE REGULATORY PROTEIN). VARIANTE p.R121W, rs182563252 & TGFBR1 (TRANSFORMING GROWTH FACTOR, BETA RECEPTOR 1). VARIANTE p.V153I, rs56014374

Madre e hija de 47 y 30 años y claro fenotipo Köbberling (KöB Index 6.6 y 11.5, IMC 32 y 32, respectivamente) fueron positivas para ambas variantes. Las dos presentaban además diabetes. Se puede consultar el árbol genealógico para esta variante en el *Apéndice 1 (Pedigrí 2)*. La hermana no lipodistrófica del caso índice rechazó su inclusión en el estudio.

La variante p.V153I en *TGFBR1* resultó positiva también en otro estudio familiar. Se detectó en el probando (mujer de 30 años e IMC 37), y su padre (58 años e IMC 28). Los dos sufrían diabetes, y la hija además hipertrigliceridemia. A la exploración física, tanto el padre como un tío paterno (también diabético, y además con cardiopatía isquémica revascularizada) presentaban pliegues muy pequeños (difíciles de recoger con el plicómetro) en muslo y pantorrilla, con hipertrofia y flebomegalia marcadas, abdomen muy prominente y acúmulo de grasa en cara y cuello. El padre de ambos, fallecido, había sufrido diabetes con pésimo control. La hermana no lipodistrófica de la paciente, de 33 años, no presentó la variante. Es cierto que el caso índice y su madre, también diabética, fueron positivas para el cambio p.R873Q en heterocigosis en *PLD2*, ausente en la hermana no lipodistrófica. Sin embargo, la exploración física de la madre no era sugestiva de FPLD1, así como tampoco lo hacían el *Köb Index*, y la ausencia de otros antecedentes familiares de fenotipo similar por rama materna. Se puede consultar el árbol genealógico para esta variante en el *Apéndice 1 (Pedigrí 3)*.

MSTN (MYOSTATIN). VARIANTE p.A154T, rs765715434

La variante p.A154T en heterocigosis en miostatina resultó positiva en el caso índice (40 años, IMC 32), su madre (60 años, IMC 23) y su hijo (21 años, IMC 26); y negativa en su hija (19 años, IMC 22) y su abuela (80 años, IMC 32). Tanto en el caso índice como en su madre llamaba la atención el aspecto hipermuscular en extremidades (sobre todo inferiores), ausente en la abuela negativa para la variante. En cuanto al hijo, si bien es complicado establecer la posibilidad de lipodistrofia en un varón no obeso de tan solo 21 años, destaca el hecho de que presentase hipertrigliceridemia (hasta 556 mg/dL, tras ayuno de 12 horas y en

ausencia de alcohol) a tratamiento dietético. De hecho, un hermano de 33 años de la paciente probando, diabético, no estudiado genéticamente, había sufrido un episodio de pancreatitis aguda grave a los 33 años, sin que se llegase a filiar la causa. Aunque no constan analíticas previas al evento, posteriormente sí se confirmó la presencia de hiperlipemia tipo IV. Se puede consultar el árbol genealógico para esta variante en el *Apéndice 1 (Pedigrí 4)*.

TMPO (THYMOPOIETIN. VARIANTE p.R274K, rs139700737

La variante p.R274K en *TMPO* resultó positiva en homocigosis en el caso índice (63 años, IMC 31), y en heterocigosis en su hijo (44 años, IMC 30) y su hermano (75 años, IMC 25). La única con fenotipo claro, era sin embargo la paciente, así como la madre de ésta que no se sometió a estudio genético. Los tres sujetos mutantes presentaban datos de resistencia a la insulina con acantosis, y glucemia basal alterada en el hermano varón de 75 años (a pesar de no tener obesidad ni sobrepeso). Se puede consultar el árbol genealógico para esta variante en el *Apéndice 1 (Pedigrí 5)*.

PDGFRB (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, β POLYPEPTIDE). VARIANTE p.R922H, rs767216776 & ESR2 (ESTROGEN RECEPTOR BETA). VARIANTE p.R254*

El probando (57 años, IMC 44, *Figura 5.12*) y dos de sus hermanos de 50 y 53 años (IMC 33 y 37.5 respectivamente), resultaron positivos para la variante p.R254* en heterocigosis en el gen del receptor de estrógenos tipo beta *ESR2*.

Los tres hermanos con la variante en *ESR2* (1, 2 y 4 en la *Figura 5.13*) fueron meticulosamente explorados, objetivándose en todos ellos obesidad abdominal importante, facies redondeada con acúmulo excesivo de grasa en cuello, y lipodistrofia afectando en parte a brazos, y de forma marcada a extremidades inferiores. En el hermano no mutante (3) se observó también obesidad abdominal con WHR >1, si bien estaban ausentes la acumulación adiposa en cara y cuello, y ni la inspección visual ni los pliegues de las extremidades inferiores concordaban con la ausencia de grasa a ese nivel (31 mm de pliegue de muslo y 18 de pantorrilla).

Por otra parte, los *Sujetos 1 y 2* presentaron una segunda variante en *PDGFRB* (p.R922H en heterocigosis), y se diferenciaban del *Sujeto 4* (mutante para *ESR2* pero no para *PDGFRB*) en tres aspectos fundamentales:

- Mayor grado de lipodistrofia: pliegues de muslo y pantorrilla por debajo de 10 y 5 mm, siendo los del *Sujeto 4* de 15 y 10 mm. Como dato adicional, al caso índice se le realizó un TAC abdominal en el año 2009, informado como: “depósito excesivo de grasa abdominal, importante cantidad de grasa intraperitoneal. El diámetro antero-posterior del abdomen es de 28 cm de columna a ombligo, y en plano transversal de 36 cm”. Es importante remarcar que el diámetro abdominal antero-posterior cuantificado mediante antropometría o técnicas de imagen (TC / RNM) es una medida de adiposidad central estrechamente relacionada con el riesgo cardiovascular [431] y se correlaciona además de forma inversa con la respuesta bioquímica tras cirugía radical en pacientes con cáncer de próstata [432]. En un estudio llevado a cabo en Brasil sobre 190 varones adultos, el diámetro abdominal sagital promedio

resultó de 21.4 ± 1.8 cm dentro del subgrupo de sujetos con sobrepeso/obesidad [433], inferior al visto para nuestro paciente.

- Eran bebedores excesivos.
- Estaban diagnosticados de cáncer de próstata. El *Sujeto 4* fue remitido a urología, donde se le solicitaron niveles de PSA, que resultaron normales, y se le realizó una exploración rectal que tampoco demostraba patología (aunque no se le practicaron estudios de imagen).



FIGURA 5.12: Caso índice con variantes p.R254* en ESR2 y p.R922H en PDGFRB. Presenta lipodistrofia en extremidades inferiores (B, C) con aspecto hipermuscular y flebomegalia, así como acúmulo ectópico de grasas, especialmente a nivel abdominal, y también en la región cervico-dorsal (A, C).

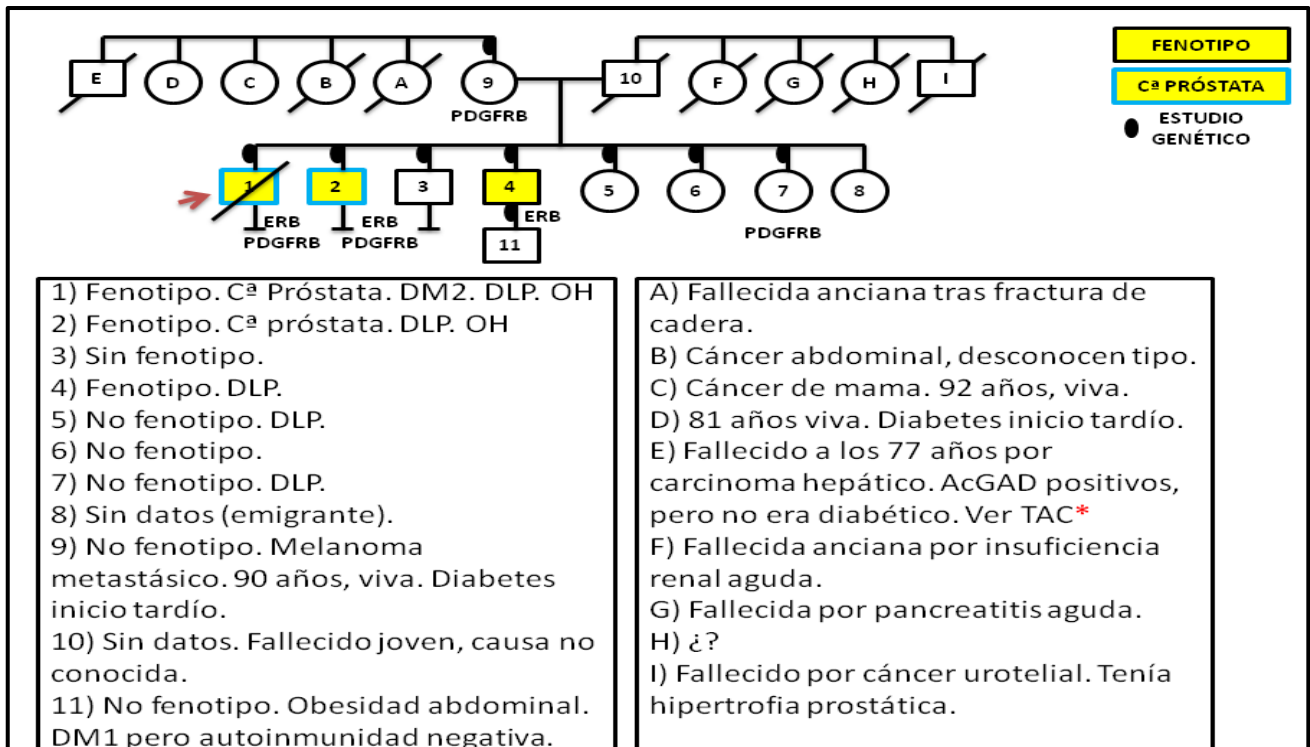


FIGURA 5.13: Pedigrí detallado de la familia con las variantes p.R254* en *ESR2* y p.R922H en *PDGFRB*. Cª: Carcinoma. DM2: Diabetes tipo 2. DLP: Dislipemia. OH: bebedor excesivo. DM1: Diabetes tipo 1. AcGAD: Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa. TAC: Tomografía axial computarizada. ¿?: Sin datos.

Si observamos de nuevo el árbol genealógico de la familia (Figura 5.13), llama la atención la elevada prevalencia de patología maligna por la rama materna. La propia madre del probando, aunque anciana, está diagnosticada de un melanoma metastásico, y es mutante también para *PDGFRB*. En tres hermanos de la misma se constataron cáncer de mama, cáncer hepático y cáncer abdominal no filiado. Simplemente como curiosidad, en el diagnosticado de cáncer hepático, pudimos observar imágenes de tomografía computarizada en las que parece observarse una próstata llamativamente agrandada e irregular, si bien este dato debe interpretarse con cautela, dada la elevada prevalencia del cáncer de próstata.



6. DISCUSIÓN

Las lipodistrofias parciales de origen familiar (FPLD) son enfermedades mendelianas caracterizadas por una distribución anormal de la grasa en el organismo y, habitualmente, resistencia a la insulina. Aunque el síndrome de Köbberling o FPLD1 (MIM %608600) ha sido reconocido como un subtipo concreto dentro de este grupo de lipodistrofias, carecemos a día de hoy de una caracterización fenotípica y clínica clara, y se desconoce la mutación (o combinación de mutaciones) que lo producen [1-7].

Los pacientes con FPLD1 presentan un panículo adiposo escaso en nalgas y extremidades inferiores, con acúmulo excesivo en otras localizaciones (especialmente el tronco). Este patrón androide hace más complicado reconocer la entidad en los varones [434] (*Figura 6.1*). Sin embargo, no es raro en la práctica habitual del endocrinólogo clínico, recibir a mujeres que concuerdan con la descripción previa.

Teniendo en mente por tanto que: no existe una caracterización meticulosa del síndrome de Köbberling, y que su prevalencia parece ser mayor de lo previamente descrito, seleccionamos a una cohorte de 98 mujeres que cumplen criterios de visu de FPLD1, para estudiarlas en los planos antropométrico, clínico, bioquímico y genético. Por otra parte, una vez analizados todos los datos, y con las herramientas disponibles, hemos diseñado una estrategia diagnóstica fácilmente aplicable durante el acto médico [8]. Los hombres fueron excluidos precisamente por la mayor complejidad a la hora de identificarlos, si bien nos parece sumamente interesante realizar un abordaje similar un futuro próximo.

Por último, uno de nuestros principales objetivos ha sido establecer si, tal como está descrito, la FPLD1 es una enfermedad congénita [258-262] y, en tal caso, qué patrón de herencia sigue y cuáles son las potenciales mutaciones implicadas.

6.1 EL FENOTIPO KÖBBERLING, FUNDAMENTOS PARA LA SELECCIÓN DE CASOS.

El síndrome de Dunnigan o FPLD2 (OMIM 151660) [259] es la lipodistrofia parcial familiar de causa conocida más frecuente, y muchas veces se utiliza como referencia diagnóstica cuando nos encontramos ante un paciente con características de FPLD. Su fenotipo empieza a manifestarse en la pubertad, y se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea en extremidades inferiores, nalgas, brazos y, en menor grado, abdomen; unido a un acúmulo excesivo en cara, cuello, axilas, labios mayores y región visceral. Debido a la ausencia de grasa, la circulación venosa es claramente visible (flebomegalia), y las pacientes exhiben una apariencia hipermuscular en las zonas de lipoatrofia (ej. hipertrofia gemelar) [307-310]. Todas las lipodistrofias parciales familiares comparten en mayor o menor medida este fenotipo (*Figuras 6.2 y 6.3*), con algunas salvedades que pueden ser útiles para su diagnóstico diferencial:

- En la FPLD1 la pérdida de grasa en antebrazos es menos pronunciada que en la FPLD2, o está ausente. Por otro lado, no existe lipodistrofia en la región subcutánea abdominal (muy al contrario podemos encontrarnos con un acúmulo excesivo) [8, 258-262].
- En la FPLD3 (MIM 604367) [330-344], por mutaciones en *PPARG*, la pérdida de grasa es menos pronunciada que en la FPLD2, y las complicaciones metabólicas más tempranas y graves.
- En la FPLD por mutaciones en PLIN1 (MIM 613877) [21, 346] no suele existir acúmulo excesivo de grasa en cara y cuello. Los pacientes descritos presentaban IMC prácticamente normal (inferior a 25), con hipoleptinemia franca y un porcentaje de grasa en extremidades inferiores inferior al 20%, características todas ellas escasamente concordantes con el síndrome de Köbberling.
- En la FPLD por mutaciones en AKT2 [256, 257] la hiperinsulinemia parece ser más marcada, y el inicio de la diabetes más precoz (sobre los 30 años), con un IMC normal.
- En la FPLD por mutaciones en CIDEC (MIM 615238) [19] destaca el aspecto marcadamente hipermuscular, y el inicio temprano de la diabetes (14 años), además acompañado de cetosis.
- En la FPLD por mutaciones en CAVI [25] la lipodistrofia afecta a la parte superior del cuerpo.
- En la FPLD por mutaciones en LIPE (MIM 615980) [32] la pérdida de grasa en extremidades inferiores es de inicio tardío (quinta década), destacando además la elevación en las cifras de CPK.

Por otro lado, en nuestro grupo de pacientes Köbberling se descartaron mutaciones patógenas en LMNA, PPARG y LIPE. En aquellos casos en los que pudiera sospecharse por el tipo de presentación, de descartaron también mutaciones en PLIN1.



FIGURA 6.1: varón de 40 años, hijo de una de nuestras pacientes. Sufre diabetes e hipertrigliceridemia. Presenta escasa grasa en extremidades inferiores confirmada mediante DEXA, y redistribución central de la grasa. Sin embargo, este patrón androide llama mucho menos la atención en varones que en mujeres, por lo que el diagnóstico de FPLD1 suele partir de estudios familiares. Serie UeTEM.

Los individuos con FPLD desarrollan resistencia a la insulina de inicio temprano, aunque la aparición de la diabetes puede retrasarse más o menos dependiendo del tipo de lipodistrofia. Habitualmente, dentro de un contexto de lipotoxicidad, sufren hipertrigliceridemia y esteatosis hepática [435]. Consecuentemente, presentan un elevado riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente las mujeres [308, 311]. Por otro lado, y precisamente en íntima relación con la resistencia a la insulina, con frecuencia aparecen síndrome del ovario poliquístico con oligomenorrea, estigmas de androgenización y problemas obstétricos y de fertilidad [313, 436].



FIGURA 6.2: Paciente premenopáusica con FPLD1. A diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Dunnigan, las pacientes Köbberling no suelen presentar pérdida de grasa subcutánea abdominal y, muy al contrario, el acúmulo puede ser incluso excesivo, como vemos para este caso. Por otro lado, en la FPLD1 suele preservarse la grasa en extremidades superiores. Fenotípicamente, en la FPLD1 la pérdida de grasa en extremidades inferiores y nalgas empieza a manifestarse ya en la infancia, junto con el depósito excesivo en tronco (regiones tanto visceral como subcutánea) y, ocasionalmente, en cara y cuello. Serie UeTEM.



FIGURA 6.3: Paciente con síndrome de Köbberling, presenta acúmulo excesivo de grasa en cuello, incluso extendiéndose hacia los hombros (flechas). Serie UeTEM.

El síndrome de Köbberling ha sido considerado una entidad clínica independiente desde los años 70. Aunque algunos autores hipotizaron un patrón de herencia ligado a X letal en el estado hemigigoto [261], probablemente tal afirmación partía de las dificultades para identificar varones afectados: se daría por supuesto que no existían, y que por tanto los embriones XY eran necesariamente inviables. Otras investigaciones postularon un patrón de transmisión autosómico dominante [258-260, 262]. Por otro lado, en el trabajo de Herbst et al. del 2003 [258] se descartaron mutaciones en LMNA y PPAR γ ; y ante la descripción fenotípica aportada (lipodistrofia en extremidades de inicio infantil y obesidad abdominal) es poco probable que alguna de las 13 pacientes incluidas mutase en otros genes relacionados a posteriori con FPLD.

El trabajo de Herbst nos guió en gran medida en la selección de casos. En cuanto a los grupos control, interesaba especialmente evitar diferencias significativas en cuanto a edad, porcentaje de pacientes menopáusicas e índice de masa corporal, que supusiesen sesgos para comparaciones ulteriores. Aunque la edad y el porcentaje de menopáusicas fueron similares entre grupos, sí se encontraron diferencias significativas en el índice de masa corporal. Por este motivo, subdividimos a las pacientes según su IMC, y comprobamos que las diferencias relevantes encontradas en el análisis general se mantenían aplicando las comparaciones por subgrupos.

Por otro lado, aún siendo superior el IMC en FPLD1 que en controles, los pliegues en extremidades resultaron más pequeños, por lo que el exceso de peso podría justificarse por una redistribución troncular del tejido adiposo, con pérdida de grasa en extremidades (sobre todo inferiores). Esta percepción se sostiene ante los valores más elevados para los índices de obesidad central (cintura/cadera, cintura/muslo) y para el pliegue subescapular en FPLD, así como a la luz de los resultados densitométricos: el porcentaje de grasa total es similar entre ambos grupos (a pesar de que las pacientes Köbberling “pesan más” para una altura dada), pero mayor en tronco y región visceral e inferior en extremidades inferiores en presencia de FPLD1.

Aunque el porcentaje de grasa en brazos cuantificado mediante DEXA no parece diferir entre grupos, la densitometría no estratifica a las extremidades por compartimentos. Desde mi humilde opinión, no debiéramos por tanto desechar la información que aporta la plicometría. Dicha información podría ser valiosa, por ejemplo, al orientar sobre las regiones anatómicas que en pacientes lipodistróficas tienen “problemas” para depositar grasa. Obviamente, son precisos estudios de imagen objetivos para demostrarlo, pero no es discutible un hecho: nuestros sujetos a estudio, cuando ganan peso, presentan menores pliegues grasos en zona posterior del brazo, anterior del muslo y pantorrilla, además de perímetros abdominales mayores, a similar IMC. Además, los perímetros abdominales en cuestión se justifican por la grasa omental y no por la

subcutánea, tal como demuestran los resultados densitométricos (las mujeres lipodistróficas tienen cantidades similares de tejido adiposo subcutáneo abdominal, pero hasta el doble de grasa visceral).

Con respecto al síndrome de Dunnigan, su edad no difería significativamente de la de los otros dos grupos, pero se trataba de mujeres más delgadas, como era por otra parte esperable. A pesar de ello, ya que en ellas la lipodistrofia es más grave, no deja de llamar la atención que sin embargo las complicaciones metabólicas y cardiovasculares resultasen más graves en las pacientes Köbberling. Revisando los resultados generales de los estudios DEXA, la cantidad de grasa fue significativamente menor en todos los compartimentos en FPLD2, tanto cuando comparamos con controles como cuando comparamos con FPLD1. No obstante, la relación entre el porcentaje de grasa visceral y el porcentaje de grasa total es similar para las dos cohortes con lipodistrofia parcial familiar, delimitando un patrón pro-visceral “lipotóxico” semejante en ambas entidades. La resistencia a la insulina inherente a este estado lipotóxico puede de alguna manera visualizarse, o adivinarse, durante la simple exploración física. De hecho, tanto en FPLD1 como en FPLD2, los estigmas de hiperinsulinismo, como acantosis o cierto grado de hirsutismo, son mucho más frecuentes que en controles (*Figura 6.4*). Por último, aunque al comparar Dunnigan y Köbberling no se alcanza la significación estadística para los valores de A1C, GGT, triglicéridos y HDL, lo cierto es que dichos valores de A1C, GGT y triglicéridos son siempre superiores, y los de HDL inferiores, en FPLD1. Quizás con una N superior dentro del grupo FPLD2 lográramos demostrar la existencia de una diferencia significativa.



FIGURA 6.4: El elevado grado de resistencia a la insulina en las pacientes con FPLD1 se asocia a estigmas cutáneos como la acantosis nigricans en flexuras (axila, primera imagen) y nuca (segunda imagen). En la segunda imagen se ven también claramente acrocordones sobre la región cervical. Serie UeTEM.

6.2 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, UNA ENTIDAD FAMILIAR DE INICIO TEMPRANO

Desde que iniciáramos la recogida de datos, nos esforzamos especialmente en determinar si la FPLD1 puede o no considerarse una enfermedad familiar y, en tal supuesto, su patrón de herencia (con independencia de la identificación o no de mutaciones causales). La mayoría de las pacientes Köbberling (87%) reconocieron antecedentes familiares de primer grado de fenotipo similar, casi siempre contrastados mediante exploración directa o fotografías. Asimismo, también en un 86% de los árboles genealógicos donde conseguimos información de al menos tres generaciones, el patrón de transmisión fue vertical. Con relación al momento en el que el fenotipo empieza a hacerse aparente, y reiterando una vez más la heterogeneidad fenotípica y clínica de las pacientes Köbberling, el 87.7% de ellas lo identificaron ya en la infancia o alrededor de la menarquia.

Por tanto, concluimos que aunque el síndrome de Köbberling incluye a una cohorte de pacientes heterogénea en cuanto al grado de lipodistrofia y sus manifestaciones clínicas, se trata de una enfermedad de inicio precoz y herencia autosómica dominante, que se distribuye verticalmente a lo largo de las generaciones dentro de las familias (*Figura 6.5*).

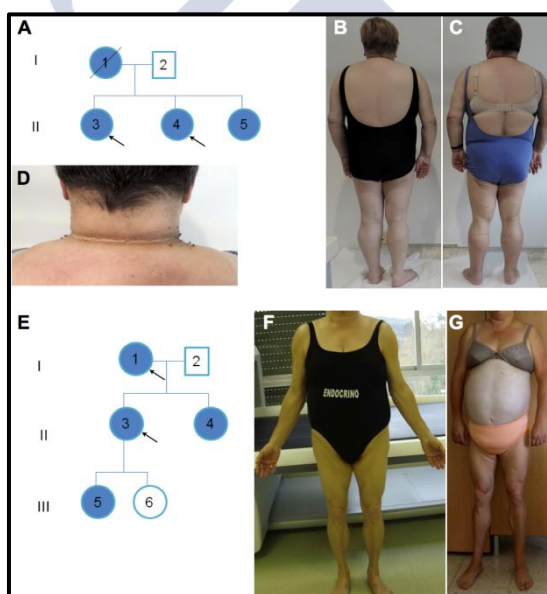


FIGURA 6.5: En la imagen A observamos un pedigrí en el que tanto la madre como sus tres hijas (dos de ellas representadas en las imágenes B y C) presentan fenotipo de FPLD1. Ambas hijas exhiben estigmas de resistencia a la insulina (acantosis, acrocordones, figura D). En la imagen E se muestra otra familia en la que el síndrome de Köbberling parece transmitirse verticalmente entre generaciones. Madre (F) e hijas (E) acumulan grasa troncular, especialmente visceral, de forma anómala, mientras que presentan clara lipodistrofia en extremidades inferiores. Serie UeTEM.

6.3 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, UNA ENFERMEDAD DEL METABOLISMO

Las pacientes FPLD1 presentan alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (intolerancia a la glucosa, glucemia basal alterada o diabetes) no sólo con mayor frecuencia y agresividad que los otros dos grupos, sino más precozmente cuando se comparan con controles (debut cerca de 6 años antes). Al utilizar el término “agresividad”, hacemos referencia al peor grado de control metabólico según los valores de HbA1c , y a las complicaciones asociadas: mayor prevalencia de eventos macrovasculares con respecto a controles y pacientes Dunnigan diabéticas, y de complicaciones microvasculares con respecto a pacientes Dunnigan diabéticas.

Por tanto, parece razonable pensar en la FPLD1 como un fenotipo peculiar en el que la resistencia a la insulina y sus consecuencias son más acentuadas que en la diabetes sin lipodistrofia, e incluso que en la diabetes con lipodistrofia parcial familiar tipo 2. De hecho, también otros ítems relativos al síndrome metabólico aparecen más frecuentemente en el síndrome de Köbberling: hipertensión arterial, hipertrigliceridemia con hipoalfalipoproteinemia y esteatosis hepática no alcohólica.

En general, todo lo previamente descrito concuerda con el patrón de dislipemia mixta e infiltración grasa del hígado descritos en el contexto de resistencia a la insulina [164, 165]. Es más, aunque entre Köbberling y Dunnigan no se alcanza la significación estadística al comparar las cifras de glucemia basal, HbA1c, HOMA, trigliceridemia y niveles de GGT, lo cierto es que los valores de todas las variables referidas son siempre superiores en el primer grupo con respecto al segundo. Quizás si consiguiéramos reunir un grupo mayor de pacientes con diagnóstico de FPLD2, alcanzáramos la potencia estadística suficiente para demostrar estas diferencias. De nuevo se puede discutir que las pacientes con síndrome de Dunnigan eran más jóvenes y más delgadas, y que ello justifica por si mismo las divergencias. Si bien estamos de acuerdo al respecto, insistimos nuevamente en que también en ellas la lipodistrofia fue más severa, y por tanto sería de esperar un peor control metabólico. Disponer de sólo 25 pacientes (por lo demás, un grupo nada desdeñable dada la rareza de esta dolencia) dentro de la cohorte de FPLD2 hace complicado diseñar subgrupos de comparación equiparables por peso y edad, aunque a medida que vayamos aumentando nuestro pool de pacientes, nos planteamos abordar dicho estudio.

Por otra parte, la resistencia a la insulina va a repercutir en la historia ginecológica y obstétrica de las pacientes. Aunque no se encontraron diferencias en la prevalencia de PCOS, puntualizamos de nuevo que el diagnóstico probablemente esté infraestimado. Sin embargo, interrogadas las pacientes sobre la presencia de oligomenorrea o macrosomía , ambas fueron significativamente más habituales en FPLD1.

6.4 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, INFLUENCIAS HORMONALES Y DE LA EDAD. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS: EDAD FÉRTIL

Para evitar los posibles sesgos determinados por las diferencias en el IMC y en el estado hormonal, los grupos Köbberling y Control se subdividieron de acuerdo a dichas variables: en obesas y no obesas, pre y postmenopáusicas respectivamente. Debido al bajo número de pacientes, el grupo Dunnigan se excluyó de los sub-análisis.

Las principales conclusiones extraídas de los estudios antropométricos y de composición corporal durante la edad fértil (*Figura 6.6*) son:

- Los pliegues en extremidades inferiores son claramente mayores en controles que en Köbberling. En cuanto a las extremidades superiores, el pliegue tricipital es el que parece ofrecer una mayor sensibilidad discriminatoria entre sanas y enfermas, y el único significativamente inferior en lipodistróficas cuando se hacen obesas (patrón que se repetirá en varias comparaciones, como veremos después). De la misma manera, en tronco la diferencia parece venir marcada por el pliegue subescapular, significativamente menor en controles obesos. Los resultados mediante DEXA confirman una redistribución del exceso de peso hacia los compartimentos tanto visceral como abdominal subcutáneo en FPLD1.
- Las mujeres lipodistróficas, tanto obesas como no obesas, presentan alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (incluida la diabetes), hipertensión, hipertrigliceridemia y datos ecográficos de esteatosis hepática, más frecuentemente que los controles sanos. Todo ello en probable relación con este mayor contenido en grasa visceral (del doble aproximadamente tanto en obesas como en no obesas).
- Al ganar peso, las pacientes Köbberling lo hacen sobre todo a expensas del compartimento abdominal, manteniendo similar el índice cintura/cadera entre delgadas y obesas, y circunferencias del muslo también muy semejantes. Ante el aporte calórico excesivo, expanden por tanto sus depósitos de grasa abdominal subcutáneo y visceral, multiplicando las probabilidades de sufrir diabetes y eventos cardiovasculares, pero no parecen utilizar en igual medida los compartimentos glúteo-femorales.

Es cierto que en cuanto a los subgrupos de no obesidad, el IMC medio fue significativamente superior en Köbberling que en controles. Sin embargo, consideramos que difícilmente esto podría explicar las diferencias en cuanto a la prevalencia de diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión o esteatosis hepática, y mucho menos en el contenido de grasa visceral. De hecho, las pacientes control obesas (IMC medio 36 ± 7.2) tienen una cantidad muy similar (incluso ligeramente inferior) de grasa visceral que las pacientes Köbberling no obesas (IMC medio 28.7 ± 1.5). Es más, si las comparamos, las pacientes Köbberling que no alcanzan el grado de obesidad, con respecto a las pacientes control con obesidad de grado 2, presentan alteraciones en los hidratos de carbono e hipertrigliceridemia más frecuentemente, así como valores más elevados, aunque no estadísticamente significativos, de glucemia basal, HOMA, HbA1c y triglicéridos



FIGURA 6.6: Paciente Köbberling premenopáusica (40 años) y obesa (IMC 34), con redistribución adiposa central (WHR: 1.2, imagen A), escasez de grasa en extremidades inferiores (imagen B), dislipemia mixta con hipercolesterolemia (presencia de xantelasmas, imagen C, flecha roja) y resistencia a la insulina ocasionando acantosis (imagen D), glucemia basal alterada y oligomenorrea en relación a poliquistosis ovárica. Está además a tratamiento antihipertensivo. Serie UeTEM.

En definitiva: en la lipodistrofia parcial familiar tipo 1 parece existir cierta dificultad para albergar el superávit energético en caderas y piernas, dificultad que se hace más manifiesta cuando se produce una ganancia de peso, y que se asocia a una mayor prevalencia de enfermedad metabólica y cardiovascular (diabetes, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática e hipertensión arterial), así como de complicaciones ginecológico-obstétricas en los grupos con obesidad (macrosomía y oligomenorrea).

Por último, las pacientes con FPLD1 jóvenes y delgadas parecen ser más difíciles de identificar. Por ello, cada vez que nos encontremos ante un síndrome de Köbberling, deberíamos buscar a los parientes en riesgo mediante un estudio familiar meticuloso. Ello permitiría el diagnóstico precoz de la enfermedad, el consejo temprano sobre hábitos de vida saludables, y un correcto seguimiento que incluyese el rastreo periódico de las complicaciones metabólicas (fundamentalmente diabetes, dislipemia e hipertensión) y probablemente también obstétricas.

Como reflexión, muy probablemente un seguimiento prospectivo de estas pacientes arrojará resultados interesantísimos. Un planteamiento atractivo sería la realización de estudios de composición corporal antes y después de la menopausia, e incluso de forma seriada a lo largo de varios años. Nos aventuramos a predecir una pérdida de grasa en extremidades cada vez más acentuada con el paso del tiempo.

6.5 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, INFLUENCIAS HORMONALES Y DE LA EDAD. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS: POSTMENOPAUSIA.

En esta ocasión, el IMC entre pacientes (*Figura 6.7*) y controles no fue significativamente diferente ni en el grupo de no obesidad ni en el de obesidad, simplificando el análisis.

El perímetro de cintura de los controles tiende a ser inferior en todas las comparaciones, aunque mínimamente y sin que se alcance la significación (tal como ocurría en premenopáusicas) en el subgrupo “obesidad (Ob)”. Una vez más, entre las no obesas la circunferencia de la cadera fue muy similar, pero al ganar peso mide hasta 14.8 cm menos en lipodistróficas, cifra parecida a la que habíamos reseñado en el análisis de edad fértil. Por lo tanto, si se establecen diferencias significativas en el índice cintura/cadera para los dos pares de grupos. En el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, Shimokata *et al* [437] encontraron que con el aumento de peso asociado a la edad, las mujeres ganaban centímetros tanto de circunferencia de cintura como de cadera, manteniendo un WHR estable, sin embargo, los hombres lo hacían a expensas de la circunferencia de la cintura sin que variase la cadera. Parece entonces que nuestras pacientes con FPLD1 remedan esta misma tendencia androide. No olvidemos tampoco que estudios previos ratifican a la circunferencia de la cintura y el WHR como medidas antropométricas útiles en la predicción de diabetes y eventos cardiovasculares [64-67, 428].

Los paralelismos pre vs postmenopausia en las mediciones de adiposidad central afianzan la idea de una disfuncionalidad inherente a la FPLD1 para acumular grasa siguiendo un perfil androide, que se mantiene a lo largo de toda la vida, aunque exacerbándose con la edad. Esta disfuncionalidad se potencia con la menopausia, y especialmente si existe además ganancia de peso. Si nos fijamos en los resultados mediante DEXA, las pacientes Köbberling no obesas tienen menos grasa total y en extremidades y más grasa troncular, tanto visceral como subcutánea abdominal, pero sólo se alcanzaba la significación estadística en extremidades inferiores. Sin embargo, las diferencias se acentúan de alguna forma con un IMC superior a 30, y se hacen significativas en todos los casos, teniendo las lipodistróficas: menos grasa total, menos grasa en extremidades, menos grasa subcutánea abdominal y sin embargo mucha más grasa visceral. Llama la atención además que ahora los pliegues subescapulares sean similares entre controles y FPLD1 obesas, y sin embargo el pliegue suprailíaco sea muy superior en controles, implicando quizás cierta pérdida en la capacidad para utilizar los depósitos subcutáneos a nivel global, e incluyendo el subcutáneo abdominal, de un modo parecido a lo que ocurre en el síndrome de Dunnigan.

Por contraposición, la circunferencia del muslo es tan solo 2.5 cm inferior en pacientes Köbberling postmenopáusicas obesas con respecto a los controles (la diferencia fue de casi 6 cm durante la edad fértil). Esta salvedad podría explicarse por el hecho de que la menopausia en mujeres sanas constituye “per se” un estado “pseudolipodistrófico”. Es decir, se pierde potencial adipogénico a nivel femoral en pro de las regiones centrales también en controles. Sin embargo y a pesar de ello, los depósitos adiposos en las caderas siguen marcando la diferencia, y el índice cintura/cadera se mantiene significativamente superior en lipodistróficas.



FIGURA 6.7: Mujer de 51 años (postmenopausia) con fenotipo Köbberling, obesa (IMC 37.5). Presenta hipertensión, dislipemia mixta y diabetes diagnosticada antes de los 30 años de edad, con mal control metabólico (HbA1C 12% actualmente) a pesar de elevadas dosis de insulina. Sufre complicaciones microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética con función renal preservada) y macrovasculares (cardiopatía isquémica precoz revascularizada). Adicionalmente ha presentado 4 abortos, sin que se llegase a filiar la causa. Serie UeTEM.

Como esperábamos, las pacientes Köbberling postmenopáusicas presentan diabetes, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática con mayor frecuencia que los controles, con valores más elevados de glucemia basal, HOMA, HbA1c y triglicéridos. No se encontraron diferencias en cuanto a la hipertensión, lo cual podría relacionarse con el propio incremento en su incidencia en todas las mujeres a partir de la menopausia.

6.6 EL SÍNDROME DE KÖBBERLING, UNA ENTIDAD CON DIFERENTES GRADOS DE SEVERIDAD, CLASIFICACIÓN POR TERTILES DE GRASA EN EXTREMIDADES INFERIORES.

Las pacientes Köbberling fueron divididas por tertiles en función del porcentaje de grasa en extremidades inferiores ($\leq 30.8\%$: Tertil 1; 30.8-36.7%: Tertil 2; $>36.7\%$: Tertil 3). El objetivo fundamental fue determinar si existe una asociación entre el grado de lipodistrofia en piernas y el riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

No se encontraron diferencias significativas entre los tertiles en cuanto a edad, porcentaje de menopáusicas, IMC e índice cintura/cadera. Sin embargo, sí en la circunferencia del muslo (inferior en T1K y T2K con respecto a T3K) y en el cociente cintura/muslo (superior en T1K con respecto a T3K). Contrastando estos resultados con los densitométricos, se observa que T2K y T3K tienen mayores porcentajes de grasa total, en extremidades superiores e inferiores y en tronco, con respecto a T1K. Entonces, ¿dónde coloca el T1K el peso que justifica que su IMC sea parecido al de los otros tertiles? Parece que (al menos en parte) en el compartimento visceral y en la masa libre de grasa.

Tal como cabe esperar, la HbA1c y el índice HOMA aumentan de forma significativa a la vez que se reduce el porcentaje de grasa en extremidades inferiores, y las pacientes del T1K tienen mayor riesgo de sufrir diabetes y las complicaciones microvasculares asociadas a la misma.

En general, los tertiles parecen delimitar grados de afectación dentro del síndrome de Köbberling: desde el más severo o T1K al más indolente o T3K, en los cuales la pérdida de grasa en extremidades inferiores se correlaciona inversamente con las complicaciones metabólicas y vasculares.

Cabe destacar que se mantienen en los tres grupos factores relevantes para el diagnóstico de FPLD: inicio temprano del fenotipo y presencia de antecedentes familiares según un patrón autosómico dominante. Sin embargo, las características del T3K se acercan más a las pacientes no lipodistróficas, y quedaría por determinar si se trata de mujeres con un fenotipo menos severo, o simplemente con una forma peculiar de ganar peso (obesidad central), pero que conservan un potencial adipogénico aceptable en extremidades y transmisible hasta cierto punto. En este sentido, estudios previos, muchos de ellos con gemelos, han demostrado la influencia genética en relación al patrón de ganancia ponderal (hasta de un 60%) y especialmente de la circunferencia de la cintura [70, 438].

De los datos antropométricos obtenidos, llama la atención la superioridad en el pliegue tricípital de no lipodistróficas vs T1K y T2K, como ocurría ya en el análisis global Köbberling-obesas, tanto pre como postmenopáusicas. Aunque el porcentaje de grasa en brazos mediante DEXA no difiere entre grupos, la densitometría no estratifica las extremidades por compartimentos. En mi opinión, no debiéramos restarle importancia a estos resultados: la plicometría podría estar ofreciendo pistas sobre las regiones anatómicas en las que mujeres con FPLD1 tienen “problemas” para depositar grasa. Obviamente, son precisos otros estudios de imagen para demostrarlo, pero de entrada, varios puntos clave parecen claros: nuestros sujetos a estudio, cuando ganan peso, presentan pliegues menores en la regiones posteriores de brazo, pantorrilla y anterior del muslo, así como menor perímetro de cadera para una mayor

circunferencia abdominal a expensas fundamentalmente de grasa visceral, siendo los IMC similares.

La grasa visceral es la medida individual de composición corporal más potente en la predicción de diabetes tipo 2 (mejor que la grasa abdominal total), así como del riesgo cardiovascular tomado de forma global [18, 63, 76]. Además, parece que solo el tejido adiposo visceral se asocia significativamente con la presencia de hipertensión, tras ajustar para otras medidas de adiposidad, así como con aterosclerosis y esteatosis hepática [439-442]. Sus peculiares patrones de expresión genética y producción de hormonas y adipocinas, tal como se ha comentado ya, justifican estos hechos. En concordancia, los tres tertiles Köbberling presentaron, con respecto a controles, una mayor frecuencia, y peor control, de: diabetes, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, así como de complicaciones obstétricas. La hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica sólo fueron significativamente más frecuentes en T1K, reflejando probablemente la mayor tendencia pro-visceral y la ausencia del factor protector que supone la grasa de distribución ginoide.

Al comparar con las pacientes Dunnigan, parece que las del tercil uno se les acercan en cuanto al grado de lipodistrofia en extremidades inferiores, pero las superan en cuanto a los depósitos viscerales. Aunque la lipodistrofia en FPLD2 es globalmente más grave que en FPLD1, no lo son las alteraciones metabólicas y vasculares: mayor resistencia a la insulina y mayor frecuencia de diabetes y de complicaciones micro y macrovasculares en T1K y T2K. En un estudio previamente publicado por Hegele *et al* [312], una serie de mujeres mayores de 35 años con síndrome de Dunnigan fue comparada con controles no mutantes de los mismos pedigrís. Se vió que las pacientes lipodistróficas sufrían no solo más diabetes, más hipertensión y más dislipemia que los controles, sino también cardiopatía isquémica con mayor frecuencia. No obstante, en nuestra propia experiencia con las pacientes Dunnigan, ni el riesgo de diabetes ni el de cardiopatía isquémica parecen ser tan elevados como en el estudio publicado por Hegele. Ello podría deberse no solo a diferencias en el estilo de vida entre las cohortes, sino también a la propia variabilidad fenotípica de las enfermedades mendelianas.

6.7 ¿ES POSIBLE ESTABLECER PUNTOS DE CORTE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE KÖBBERLING?

En toda enfermedad interesa disponer de herramientas diagnósticas sencillas y rentables, sean clínicas, de imagen o de laboratorio, que identifiquen eficazmente a los pacientes. En nuestro caso concreto, buscamos un punto de corte con los mayores niveles posibles de sensibilidad y especificidad, a partir de las herramientas antropométricas y de composición corporal de las que disponíamos. La idea era conseguir un método aplicable en la práctica habitual, rápido y con la suficiente potencia discriminadora, teniendo en cuenta que a día de hoy el diagnóstico genético para el síndrome de Köbberling no es posible.

Tras realizar varios ensayos con diversas variables y cocientes, se obtuvieron las curvas ROC con mayores áreas bajo la curva con los siguientes:

- T/LL %: porcentaje de grasa en tronco / porcentaje de grasa en extremidades inferiores
- T/LL Kg: masa de grasa en tronco en Kg / masa de grasa en extremidades inferiores en Kg
- SSc/Calf SF o KöB Index: pliegue subescapular en mm / pliegue de pantorrilla en mm

Los tres resultaron útiles a la hora de establecer el diagnóstico, ofreciendo grados elevados de sensibilidad y especificidad. Sin embargo los dos primeros requieren disponer de un aparato de densitometría, mientras el tercero podría llevarse a cabo en la propia consulta con un simple plicómetro.

Por lo tanto, proponemos el índice *KöB* (punto de corte 3.477, sensibilidad: 89%, especificidad: 84%, VPP: 87%, VPN: 83%) como método diagnóstico en aquellas pacientes en las que, mediante inspección visual, sospechemos un síndrome de Köbberling, así como en los posibles familiares afectos. Obviamente, ya que se trata de un índice diseñado a partir de una cohorte de pacientes femeninas, no sería aplicable en el caso de los varones.

6.8 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS GENÉTICOS

No encontramos un patrón indiscutible de cosegregación familiar para ninguno de los genes analizados. Sin embargo, sí se obtuvo información relevante a la hora de orientar próximas investigaciones: Cambios como los hallados en *TGFBR1* y *ESR2* se muestran como candidatos interesantes, aunque serán precisos estudios funcionales para determinar con certeza su papel como causa de lipodistrofia parcial. En este sentido, nuestros futuros estudios están encaminados a evaluar los efectos de estas mutaciones mediante CRIPR-Cas9 en células madre mesenquimales, cuantificando su capacidad de diferenciación adipocitaria.

De todas estas variantes, vamos a ir comentando aquellas más llamativas (individualmente o asociadas a otras).

PGR (RECEPTOR DE PROGESTERONA): VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.P186L, rs11571145

La variante P186L en PGR se halló en una familia donde madre e hijo compartían fenotipo lipodistrófico, resistencia a la insulina y dislipemia (ver en *Resultados genéticos, Apartado 5.10*). Aunque las técnicas *in silico* no la predicen como patógena, se trata de una variante muy rara con una frecuencia alélica de 0.005.

El gen *PGR* (11q22, Cromosoma 11, NC_000011.10) codifica para el receptor de progesterona, perteneciente a la superfamilia de receptores esteroideos. Cuando la progesterona se une al receptor, induce su dimerización, la entrada al núcleo y la transcripción de genes diana [443]. Se sabe que los efectos fisiológicos de la progesterona incluyen aquellos relacionados con la fertilidad y la gestación, además de funciones tróficas y neuroprotectoras en el sistema nervioso central.

La progesterona participa también en el metabolismo lipídico, y ejerce influencias sobre la distribución corporal de la grasa. En ratones hembra inhibe a la lipasa hormono – sensible (LIPE), y estimula la expresión de *ABHD5* en el tejido adiposo inguinal, pero no en el retroperitoneal ni en el perigonadal. El resultado final es una reducción en la lipólisis, lo cual podría explicar en parte la acumulación de grasa general y de forma depósito-específica en la gestación [444]. Recordar que la grasa inguinal en ratones es análoga a la subcutánea glúteo-femoral en humanos, y la perigonadal a la visceral. Estos resultados han sido reproducidos en otras investigaciones, donde además se ha visto que el incremento en el tejido adiposo subcutáneo inguinal ocurre paralelamente al del diámetro del adipocito. Adicionalmente, niveles séricos elevados de progesterona se asocian a una elevación en la expresión (cuantificada mediante mRNA) de leptina y resistina a nivel inguinal, y a una reducción en la expresión de adiponectina. Ninguno de los resultados previos se confirmó en ratones macho, lo cual podría relacionarse con la distribución y cantidad de receptores de progesterona [445].

Por lo tanto, parece que la progesterona favorece el depósito subcutáneo de grasa, y la variante p.P186L, rs11571145 podría interferir esta función, aunque serían precisos estudios funcionales para confirmarlo.

STAR (STEROIDOGENIC ACUTE REGULATORY PROTEIN):

VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.R121W, rs182563252

TGFBRI (TRANSFORMING GROWTH FACTOR, BETA RECEPTOR 1):

VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.V153I, rs56014374

Madre e hija con claro fenotipo lipodistrófico resultaron positivas para ambas variantes, en *STAR* (8p11.23, Cromosoma 8, NC_000008.11) y en *TGFBRI* (9q22.33, Cromosoma 9, NC_000009.12) . Aunque en ninguno de estos cambios se predice patogenicidad según las herramientas in silico, presentan una frecuencia alélica muy baja (0.001 y 0.0004 respectivamente). La variante p.V153I en *TGFBRI* se encontró además en la paciente probando y el padre de otro pedigrí, ambos con fenotipo característico y síndrome metabólico (ver en *Resultados genéticos, Apartado 5.10*).

Las hormonas esteroideas ejercen un impacto indiscutible sobre la disposición corporal de la grasa, en la que además se expresan genes relacionados con su síntesis y metabolismo. Estos genes se distribuyen de manera específica de depósito, y modulan los niveles locales de estrógenos, andrógenos y glucocorticoides, entre otros. (ver *Apartado 1.1.8*).

La proteína STAR (Steroidogenic acute regulatory protein) es el factor limitante en la esteroidogénesis adrenal, al mediar la captación mitocondrial de colesterol. Sin embargo, sus efectos parecen no limitarse exclusivamente a las glándulas suprarrenales. En un trabajo publicado por MacKenzie *et al* en el 2008 [446], se tomaron muestras de grasa omental y subcutánea de 8 mujeres, y se cuantificó mediante RT-PCR el grado de transcripción de 13 genes relacionados con la síntesis esteroidea. Estos autores hallaron que las expresiones de *STAR*, *CYP11A1*, *CYP21B*, *CYP19*, *HSD11B1* y *HSD17B7* fueron significativamente superiores en el tejido omental, y las de *HSD3B2*, *HSD17B3* y *HSD17B5* en el subcutáneo. Para el caso concreto de *STAR*, la diferencia en los niveles de mRNA fue de hasta 9.5 veces. Por último, investigaciones recientes [447] apuntan a que la lipasa hormono sensible ejerce un papel importante regulando la expresión de *STAR*, apoyando el papel de la misma dentro del metabolismo lipídico.

En cuanto a *TGFBRI*, codifica para el receptor tipo 1 de TGFB (Transforming growth factor-beta). TGFB aparece en múltiples tejidos como un mensajero paracrino. Tras unión a receptor, ocasiona su fosforilación en residuos serina/treonina, induciendo la transcripción génica. Las diferentes formas de TGFB modulan la proliferación celular y son generados también por muchas estirpes neoplásicas, ocasionando alteraciones en las propiedades de adhesión celular. En cuanto a su papel en la adipogénesis, es conocido que TGFB ejerce un papel de inhibición sobre la misma, tanto in vitro como in vivo. Su sobreexpresión en líneas celulares adipogénicas se asocia a reducciones en los niveles de PPAR γ , C/EBP α , α 2 y adiposina. Por el contrario, la inactivación de TGFBRI mediante miRNA, aumenta dramáticamente la formación de adipocitos [448]. Todos estos datos refuerzan la posibilidad de que esta variante sea una buena candidata como causa de FPLD. Se deberán hacer estudios funcionales para confirmar esta hipótesis.

MSTN (MYOSTATIN):

VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.A154T, rs765715434

La variante p.A154T en *MSTN* (2q32.2, Cromosoma 2, NC_000002.12) se encontró en una paciente lipodistrófica, su madre también lipodistrófica y un hijo adolescente con hipertrigliceridemia (ver en *Resultados genéticos, Apartado 5.10*), pero no en los familiares no lipodistróficos. Se trata de una variante probablemente patógena según las técnicas de predicción in silico, y con una frecuencia alélica de 7.41339e-05.

La miostatina es un factor de crecimiento producido en las células del músculo esquelético (superfamilia TGFB), donde se encarga de limitar el crecimiento tisular. Tiene efectos tanto paracrinicos como endocrinos y, además, parece controlar las masas grasa y hepática, aunque los estudios al respecto arrojan resultados conflictivos. Influye en la sensibilidad a la insulina, de modo que pacientes con síndrome metabólico y diabéticos tipo 2 expresan menos miostatina en sus músculos que los controles sanos, y tienen además menores concentraciones circulantes de la misma [449-452]. En un trabajo recientemente publicado [453] utilizando ratones *mstn(-/-)*, se concluyó que éstos:

- Tienen mayor masa muscular.
- Tienen menor masa de tejido adiposo tanto blanco como marrón.
- Estos efectos están mediados por la diferenciación y expansión de células mesenquimales.
- La diferenciación a adipocitos blancos, pero no marrones, ocurre más rápidamente que en células control.

Por tanto y a la vista de los datos expuestos, *MSTN* es otro candidato potencial muy interesante como causa de FPLD.

TMPO (THYMOPOIETIN):

VARIANTE EN HOMOCIGOSIS p.R274K, rs139700737

TMPO (12q23.1, Cromosoma 12, NC_000012.12) es otro gen interesante, especialmente ya que aparece en homocigosis en el probando, si bien la cosegregación es menos obvia (ver *Apartado 5.10*).

Las timopoyetinas son isoformas del polipéptido 2 asociado a las laminas (TMPO beta es el homólogo humano de LAP2). Como se ha dicho ya a lo largo de esta tesis, mutaciones en *LMNA* (gen codificante de las laminas) se asocian a síndromes lipodistróficos, entre otras entidades [209]. Por tanto, alteraciones en péptidos relacionados con su funcionamiento y regulación, como *TMPO*, podrían dar lugar también a cuadros semejantes.

Destacar el hecho de que la variante, aunque no patógena según las herramientas de predicción in silico, fue homocigota en el caso índice, y presenta una frecuencia alélica de 0.002.



PDGFRB (PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, β POLYPEPTIDE):
VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.R922H, rs767216776
ESR2 (ESTROGEN RECEPTOR BETA):
VARIANTE EN HETEROCIGOSIS p.R254*

El probando y dos de sus hermanos presentaron la variante p.R254* en heterocigosis en el gen del receptor de estrógenos tipo beta *ESR2* (14q23.2-q23.3, Cromosoma 14, NC_000014.9). Una segunda variante, p.R922H en *PDGFRB* (5q32, Cromosoma 5, NC_000005.10), con frecuencia alélica de 8.23642e-06, se identificó en el caso índice y en uno de los hermanos previamente referidos. Aunque para ninguna se calculó patogenicidad en las técnicas de predicción in silico, el cambio p.R254* no está recogido en las bases de datos online, y codifica para una proteína truncada. Todos los sujetos con la variante p.R254* en *ESR2* eran lipodistróficos, y los dos que presentaron además el cambio p.R922H en *PDGFRB* sufrían cáncer de próstata (CaP, ver ver *Apartado 5.10*). Nuestra hipótesis es que ambos cambios podrían jugar un papel decisivo tanto en el fenotipo lipodistrófico como en CaP, lo cual intentaremos argumentar en los siguientes párrafos.

Los efectos de los estrógenos sobre la patología tumoral son multifactoriales y heterogéneos: la *International Agency for Research of Cancer* (<https://www.iarc.fr/>) los ha clasificado como carcinógenos en los tumores de endometrio y mama (donde han sido ampliamente estudiados); y entre otros datos se sabe que ciertos polimorfismos en *ESR2* se asocian con CaP, o que la desregulación en la expresión de *ESR2* podría participar en la iniciación y/o progresión del cáncer de ovario [454, 455]. Existen dos picos de incidencia para el CaP en seres humanos: uno con la pubertad (incremento de los niveles de andrógenos) y otros a partir de los 50 años (aumento de la relación estrógenos/andrógenos) [73]. Aunque se se ha considerado tradicionalmente un tumor dependiente solo de andrógenos, en los últimos años dicha percepción se ha modificado claramente. Cada vez más datos implican también a estrógenos y y sus receptores, entre otros.

Lo que sí está claro es que además de la edad y la etnia, los antecedentes familiares son importantes en la etiopatogenia de este tipo de tumores: se estima que un 42% del riesgo de sufrir un CaP se debe a factores genéticos, cifra que se multiplica por dos si existe un pariente de primer grado afectado (especialmente en enfermedades de inicio temprano) [456]. Recientemente, un análisis mediante GWAS (*Genome-wide association studies*) publicado en *Nature*, ha identificado 76 loci que aparecen con relativa frecuencia aunque baja penetrancia en la población general, e interactuarían de forma “multiplicativa” [457] en la génesis del CaP.

Si bien no se ha logrado establecer una asociación entre los niveles circulantes de estrógenos y el CaP, la propia glándula produce sus esteroides a través de la aromatasa, que transforma andrógenos en estrógenos, y que se encuentra alterada en muestras tumorales. Es decir, la síntesis local de estradiol podría contribuir al inicio y a la progresión neoplásicas. De hecho, en ratones los estrógenos son, aunque no suficientes, sí necesarios para la carcinogénesis, y según sugieren varias investigaciones, probablemente actúen también de forma directa sobre células progenitoras prostáticas [458, 459]. Por otro lado y como dato adicional, el hiperestrogenismo durante el embarazo y la exposición temprana a estrógenos aumentan el riesgo de CaP en seres humanos [458]. Asimismo, la existencia de CaP resistentes a la castración orienta hacia cierto grado de redundancia entre los receptores de andrógenos y otros

receptores esteroideos. Por ejemplo, alteraciones en ESR2 podrían estar condicionando una mayor unión de estrógenos a ESR1 (receptor de estrógenos tipo alfa), con capacidad para potenciar la tumorigénesis independientemente de la acción de los andrógenos [460]. De hecho, ESR1 (*ESR1*, 6q25.1, Cromosoma 6, NC_000006.12) y ESR2, aunque codificados por diferentes genes y en diferentes cromosomas, se expresan en los mismos tejidos. Concretamente en la próstata, *ESR1* se expresa preferencialmente en el estroma, mientras *ESR2* lo hace en el epitelio (dicha expresión de *ESR2* se reduce en el cáncer y reaparece en las lesiones metastásicas [461]).

Los ESR pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares [461]. Forman homo o heterodímeros, sus efectos dependen del contexto tisular, y están fuertemente influenciados por la expresión de co-reguladores. ESR1 y 2 presentan una gran homología en los dominios de unión al ADN (AF2, *DNA binding domain* o DBD, ERE o región de respuesta a estrógenos) y al ligando (*ligand binding domain* o LBD), mientras la región N-terminal varía. En esta región N-terminal se sitúa el dominio de activación AF-1 (*activation function*), cuya función es la transactivación genética independientemente de ligando (reclutamiento de proteínas co-reguladoras). Tras la región DBD se encuentra la *hinge region* o asa, que se encarga de la dimerización del receptor y de la localización nuclear. La capacidad de E2-ESR2 para inducir la transcripción génica tras unión a ERE parece ser menos potente que la de E2-ESR1 [88].

El fitoestrógeno Genisteína parece unirse con mayor afinidad a ESR2 que a ESR1 [461]. En un estudio de casos-controles realizado a 3100 sujetos suizos, se demostró que el consumo elevado de fitoestrógenos reducía de forma substancial el riesgo de CaP, y que esta reducción se veía influenciada por determinados polimorfismos en *ESR2* [461]. En otro trabajo el tratamiento con Genisteína en ratones se asoció a una reducción en la incidencia de CaP en animales WT, pero no en ESR1(-) y ESR2(-), sugiriendo la necesidad de ambas formas del receptor para lograr los efectos beneficiosos. De hecho, en los ratones ESR2-KO la incidencia del tumor tras la administración de Genisteína no solo no se reducía, sino que se incrementaba hasta en un 41% [462]. Esto refuerza la idea de una gran influencia genotípica sobre la incidencia del CaP. Otras investigaciones apoyan la participación de los receptores de estrógenos tipo beta en el CaP [458]: por ejemplo, su silenciamiento con miRNA en líneas celulares de CaP es suficiente para inducir dediferenciación (características mesenquimales en los tumores con elevado grado Gleason).

Existen varias formas de *ESR2* generadas por *splicing* alternativo, que se unen con diferentes afinidades al estradiol. La forma completa, así como aquellas que carecen solo del dominio AF1, poseen propiedades antiproliferativas, antimigratorias y proapoptóticas, mientras otras (ESR2-2 y ESR2-5, con regiones de unión al ligando acortadas) se relacionan con un peor pronóstico del CaP [464]. La variante p.R254* daría lugar una parada en la codificación proteica en posición 254, con lo cual el producto final carecería también del dominio de unión a ligando. No parece descabellado pensar que esto podría alterar la capacidad antiproliferativa, antimigratoria y antiapoptótica de ESR2, y jugar algún papel en la etiopatogenia del CaP de nuestros pacientes. Otro dato interesante lo aportan los estudios en cáncer de mama, donde la pérdida de función de ESR2 de algún modo promueve, o más bien permite, la proliferación mediada por ESR1 en los tumores hormono dependientes [465].

Con independencia de sus efectos sobre la tumorigénesis, los receptores de estrógenos han sido también relacionados con la distribución corporal de la grasa. El patrón ginoide en premenopáusicas depende en gran parte de las acciones de los estrógenos, ejecutadas a través de sus receptores nucleares, presentes en el tejido adiposo. En un estudio realizado en 2013 por M. Gavin [86] se determinaron las diferencias regionales en el contenido de ESR1, ESR2 entre los compartimentos subcutáneos abdominal y glúteo de 15 mujeres premenopáusicas con sobrepeso/obesidad. Las muestras biopsiadas se analizaron mediante *western blot*. Se encontró que la expresión del ESR1 era muy superior en la región abdominal con respecto a la glútea, y lo contrario con respecto al ESR2. Concluyeron que los receptores de estrógenos alfa y beta modulaban la adiposidad regional y por tanto el riesgo cardiometabólico, y que ESR2, en cierta medida, “coartaba o limitaba” la capacidad de ESR1, y por tanto la obesidad abdominal en pro de la utilización de las zonas glúteo femorales (ratio favorable ESR2/ESR1).

El acetato de goserelina es una sustancia que bloquea la producción endógena de testosterona y estradiol. En un estudio realizado por Joel S. Finkelstein *et al* en el año 2013 [459], le fue administrada a 198 varones sanos de entre 20 y 50 años. Posteriormente los sujetos se randomizaron para recibir testosterona en gel (1.25, 2.5, 5 y 10 gramos) o placebo durante 16 semanas. Otros 202 varones de similares características, además de la goserelina y el placebo o la testosterona, recibieron anastrozol para bloquear la conversión de testosterona en estradiol (más del 80% de los estrógenos circulantes en varones proceden de esta conversión). Los autores encontraron cambios significativos en el porcentaje de grasa corporal, en la masa libre de grasa, en los depósitos adiposos subcutáneos e intra-abdominales, en la fuerza muscular y en la función sexual:

- El déficit de andrógenos se asoció a pérdida de masa magra, diámetro muscular en muslo y fuerza.
- El déficit de estrógenos se asoció a ganancia de grasa corporal.
- El déficit de ambas hormonas contribuyó a reducir la función sexual.
- Al administrar diferentes dosis de testosterona con o sin inhibición de la aromatasas, se encontró que los cambios en masa magra, diámetro del muslo y fuerza dependían de la concentración de testosterona, mientras que los cambios en la masa grasa se relacionaban más con los niveles de estrógenos.
- La inhibición de la aromatasas se asoció a un marcado incremento de la grasa intraabdominal.
- Concluyeron que en el tratamiento sustitutivo del hipogonadismo masculino, era preferible el uso de andrógenos aromatizables.

Los tres pacientes de nuestro Pedigrí 6 con la variante p.R254* en *ESR2* presentaban un fenotipo lipodistrófico claro, a diferencia de los parientes negativos. Este cambio podría estar generando una proteína truncada a partir del aminoácido R254, y ausencia del dominio LBD. Si consideramos que la ratio positiva ESR1/ESR2 favorece los depósitos abdominales de grasa, planteamos que la pérdida de ESR2 funcional ocasionaría obesidad abdominal. Por otra parte, se sabe que la unión de estrógenos a su receptor beta tiene efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo [466], que se perdería en parte debido a la variante 254* en *ESR2*, potenciando la conversión local de testosterona en estradiol, y maximizando aún más la ratio ESR1/ESR2 (*Figura 6.8*).

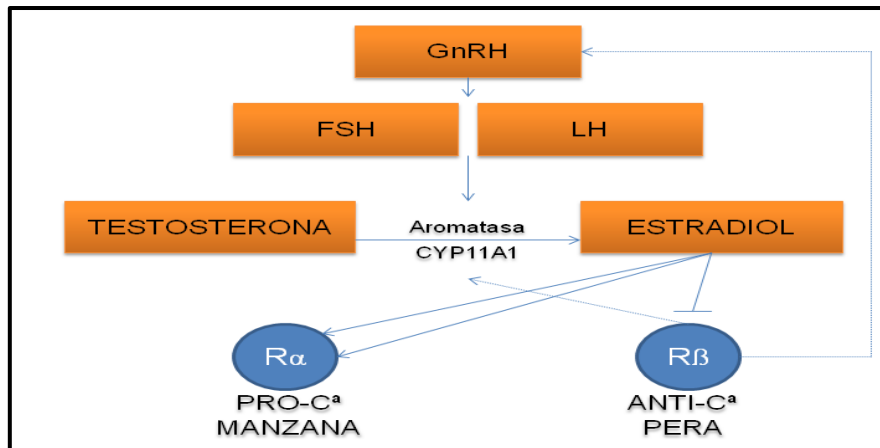


FIGURA 6.8: Planteamos la siguiente hipótesis: la alteración en el receptor de estrógenos tipo beta favorecería las acciones potenciadoras sobre la obesidad abdominal del receptor tipo alfa en nuestros pacientes con la variante R254*. Por otro lado, se perdería el efecto de retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos sobre la GnRH hipotalámica, tras unirse a ESR2, potenciando aún más la conversión de testosterona en estradiol, y maximizando el fenotipo. R α : receptor de estrógenos tipo alfa; R β : receptor de estrógenos tipo beta; C a : cáncer.

En segundo lugar y como ya se ha venido comentando, las acciones de ESR1 en detrimento de un ESR2 alterado podrían favorecer la tumorigénesis, a la luz de los diferentes estudios revisados, en los que ESR2 es proapoptótico, mientras ESR1 estimula la proliferación celular y la angiogénesis (células endoteliales ESR2-KO no proliferan a pesar de la administración de estradiol [467]). Nuestros dos pacientes con CaP presentaron, además de la variante con detención del marco de lectura en *ESR2*, otra afectando a *PDGFRB* (R922H). Los miembros del grupo PDGF y sus receptores (miembros tirosina quinasa) estimulan la proliferación, la supervivencia y la migración de las células, además de actuar como proangiogénicos. Esto se ha visto por ejemplo en ratones portadores de la mutación con ganancia de función D849N [468], que afecta a la región de activación de *PDGFRB* o región quinasa (donde se localiza también el cambio R922H). Otro ratón transgénico en el que se eliminó el sitio de unión de *PDGFRB* a fosfatidil-inositol-3-quinasa presentó efectos contrarios [468]. Se cree que *PDGFRB* podría ejercer un papel decisivo en la respuesta inicial al daño tisular, especialmente en modelos de daño hepático y cutáneo. Por otra parte, el tratamiento de líneas celulares de CaP con inhibidores de la tirosina quinasa, como dasatinib o sunitinib redujo el grado de fosforilación y activación de *PDGFRB*, *VEGFR2* y *Cav-1* de un modo dosis dependiente. La combinación de estos fármacos con *Cav-1* KO potenció aún más estos efectos [469].

Para concluir, creemos que:

- La variante p.R254* con detención del marco de lectura en *ESR2* podría estar produciendo un cuadro de lipodistrofia parcial en los tres sujetos portadores de nuestro Pedigrí 6.
- La asociación de dicha variante con el cambio p.R922H en el mitógeno *PDGFRB* podría jugar algún papel en la génesis del CaP en los dos sujetos portadores de ambas de nuestro Pedigrí 6.

Sería preciso determinar ambos puntos mediante estudios funcionales.

7. CONCLUSIONES

1. El síndrome de Köbberling representa un subtipo particular de lipodistrofia, caracterizado por la dificultad para depositar grasa en caderas y extremidades inferiores.
2. La inspección clínica visual por personal cualificado tiene capacidad suficiente para identificar a mujeres con bajo porcentaje de grasa en extremidades inferiores, incluso en aquellos casos en los que éstas son más obesas que los controles.
3. La identificación de varones afectados es más compleja dada la apariencia androide inherente a la propia enfermedad.
4. Tal como se describe en otros estudios, el fenotipo empieza a manifestarse a una edad temprana (infancia/adolescencia) en la mayoría de los casos, y se hace más evidente con la ganancia de peso y con la menopausia.
5. La mayoría de las pacientes presentan antecedentes familiares con fenotipo similar, según un patrón de herencia autosómica dominante, tal como se desprende del diseño de árboles genealógicos.
6. La falta de grasa subcutánea, pero sobre todo el acúmulo abdominal excesivo (especialmente a nivel visceral), se asocian a un incremento en el riesgo de complicaciones metabólicas, cardiovasculares y ginecológicas. De este modo, las pacientes con FPLD1 tienen peores parámetros lipídicos, mayor resistencia a la insulina y mayor prevalencia de alteraciones en la homeostasis de la glucosa que controles no lipodistróficos.
7. Cuando mujeres con FPLD1 son comparadas con otras diagnosticadas de síndrome de Dunnigan, y a pesar de que la pérdida de grasa subcutánea es menos grave que en las segundas, presentan un peor perfil lipídico. Ello podría explicarse porque las pacientes con FPLD2 son más jóvenes y delgadas, pero también y en gran medida porque poseen un menor porcentaje de tejido adiposo visceral.
8. El punto siete afianza la noción de que, al menos en las lipodistrofias parciales familiares, el exceso de grasa visceral y la incapacidad para distribuir el exceso energético en los depósitos periféricos, contribuyen a la resistencia a la insulina y sus consecuencias.

9. A medida que se reduce la grasa en las extremidades inferiores, se incrementa el riesgo de sufrir alteraciones metabólicas y eventos cardiovasculares. Esta correlación inversa se concreta al dividir al grupo Köbberling en tertiles según el porcentaje de grasa en extremidades inferiores. Las mujeres del primer tercil (30.8% o menos de grasa) tienen peores perfiles glucémicos y lipídicos que las mujeres de los tertiles dos y tres, así como mayor prevalencia de hipertensión y de enfermedad cardíaca.

10. Proponemos el índice K \ddot{o} b, calculado como el cociente entre los pliegues subescapular y de la pantorrilla en milímetros, como criterio diagnóstico. Un resultado superior a 3.5 en el *K \ddot{o} b Index* posee una sensibilidad cercana al 90%, y una especificidad del 84%, para el diagnóstico de la enfermedad.

11. El inicio temprano y el patrón de herencia orientan hacia un origen genético para el síndrome de Köbberling, si bien la mutación causal se desconoce, y muchos genes candidatos podrían contribuir a la aparición del fenotipo. No obstante, dado el amplio espectro de afectación que presentan las pacientes, tampoco puede descartarse un origen oligogénico.

12. Particularmente, las variantes a continuación referidas parecen candidatas razonables como agentes causales de lipodistrofia parcial familiar, aunque serán necesarios estudios funcionales que permitan confirmar o descartar esta hipótesis: p.P186L en *PGR*, p.R121W en *STAR*, p.V153I en *TGFBRI*, p.A154T en *MSTN*, p.R274K en *TMPO*, p.R254* en *ESR2*.

13. Particularmente, y como hallazgo adicional a lo largo del trabajo de tesis, la variante p.R254* en *ESR2* podría jugar algún papel en la génesis del cáncer de próstata.

14. En resumen, el síndrome de Köbberling es una lipodistrofia parcial de aparición temprana (habitualmente en la infancia) y origen familiar, que sigue un patrón de herencia autosómica dominante. El fenotipo se acentúa con la ganancia ponderal y la menopausia, y se asocia a complicaciones metabólicas y cardiovasculares derivadas de la ausencia de grasa en caderas y piernas, y del exceso en la región abdominal, sobre todo a nivel visceral. Teniendo esto en mente, se debería aconsejar a los familiares de primer grado de las pacientes a seguir un régimen de vida saludable, y muy probablemente a realizar rastreos periódicos de diabetes y dislipemia con mayor frecuencia que la población general, independientemente de su índice de masa corporal.

8.APÉNDICES

8.1 APÉNDICE 1: ÁRBOLES GENEALÓGICOS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON VARIANTES PATÓGENAS



Siempre que fuera posible, se diseñaron los árboles genealógicos para cada una de las pacientes, y se tomaron también muestras para secuenciación en los familiares de primer grado que, voluntariamente, aceptaron participar en el estudio de co-segregación fenotipo-genotipo. Además de la presencia o no de fenotipo lipodistrófico, en cada árbol se especifican otros hallazgos clínicos considerados de relevancia. En la parte inferior de cada árbol aparecen el gen (remarcado en negrita) y la variante encontrada. Se especifica si dicha variante se halló en homo o heterocigosis (simbolizado como “*hmz*” o “*htz*” respectivamente) y, por último, el potencial patógeno entre paréntesis según las herramientas de predicción in silico. En la siguiente tabla se indican los significados para los símbolos empleados.


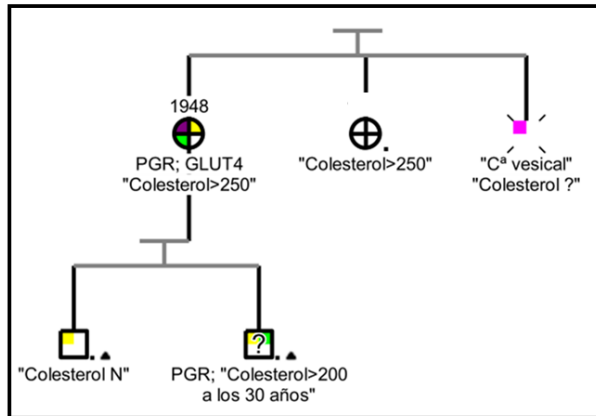
SÍMBOLO COLOR	SIGNIFICADO
	Se especifica únicamente en el caso índice, para su identificación
	Fenotipo lipodistrófico (claro)
	Fenotipo no lipodistrófico (claro)
	Muy probable fenotipo lipodistrófico, según descripción y/o información indirecta aportada por familiar
	Datos escasos o poco fiables para establecer si hay o no fenotipo lipodistrófico
	Individuo fallecido
	Aborto o muerte fetal
	Sin datos
	Sin descendencia
	Descendencia desconocida
	Secuenciado para las variantes encontradas. Si no se especifican mediante el diminutivo del gen a estudio, es que no se hallaron cambios
N	Normal
DIMINUTIVO GEN	Cuando se especifica debajo de un sujeto, indica que se halló variante para ese gen en concreto
	Hipertrigliceridemia
	HOMA elevado y/o acantosis clara y/o esteatosis hepática (datos indirectos de resistencia a insulina)
	Glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes
	Patología maligna

TABLA 8..1 Simbología empleada en la construcción de los árboles genealógicos.

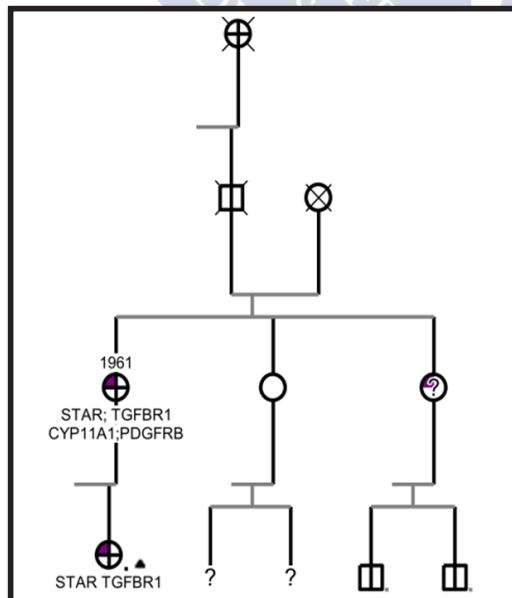
PEDIGRÍ 1



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma. N: normal. ?: desconocido.

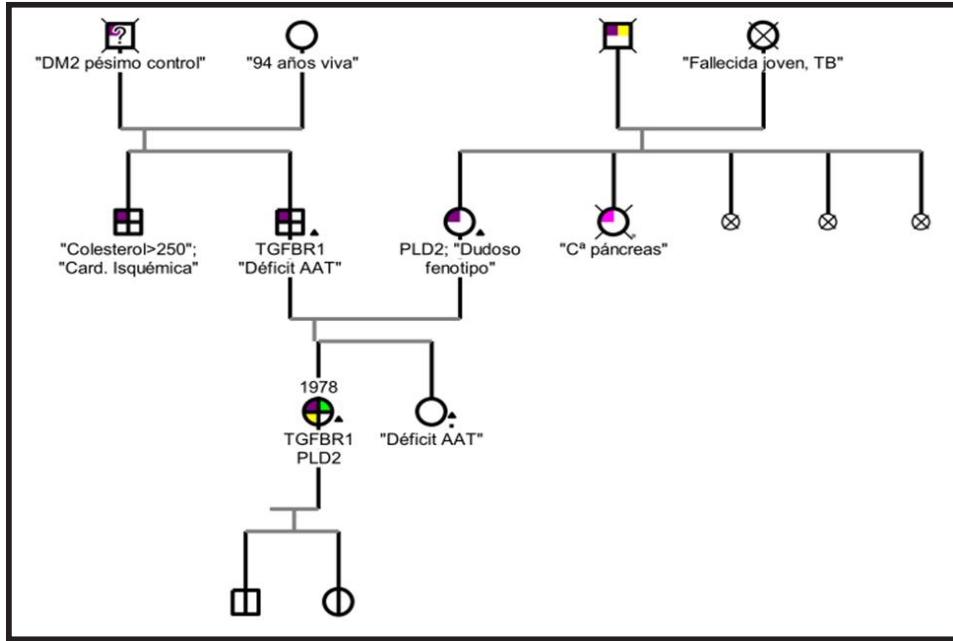
- P186L-PGR htz (0,98N)
- T79S-GLUT4 htz (0,02D)

PEDIGRÍ 2



- E485K PDGFRB htz (0,39N)
- R121W STAR htz (0,59D)
- V153I TGFBR1 htz (0,86N)
- E314K CYP11A1 htz (0,90N)

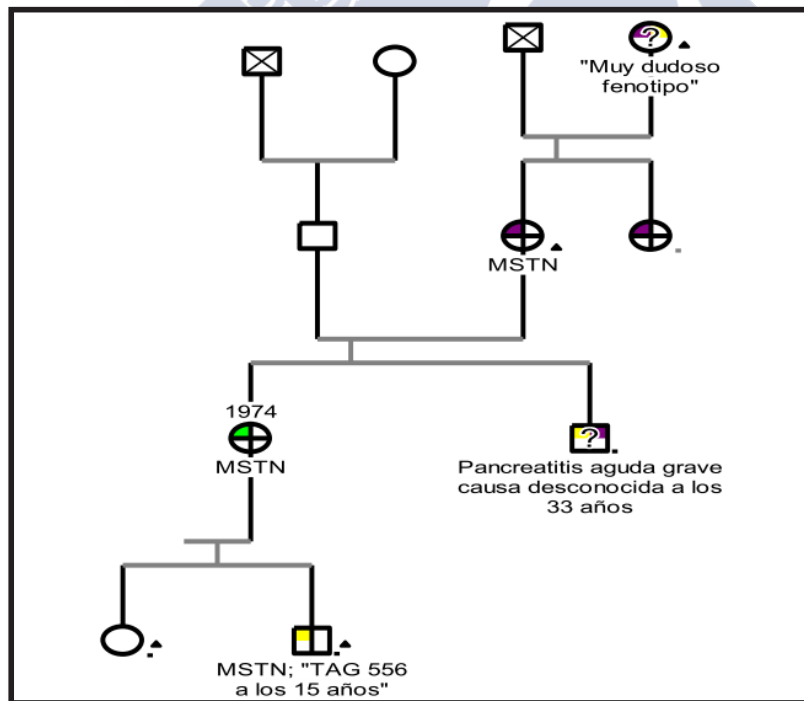
PEDIGRÍ 3



DIMINUTIVOS: DM2: diabetes tipo 2; TB: tuberculosis; AAF: alfa antitripsina; Card.: cardiopatía; Cª: carcinoma.

- V153I **TGFBR1** htz (0,86N)
- R873Q **PLD2** htz (0,98D)

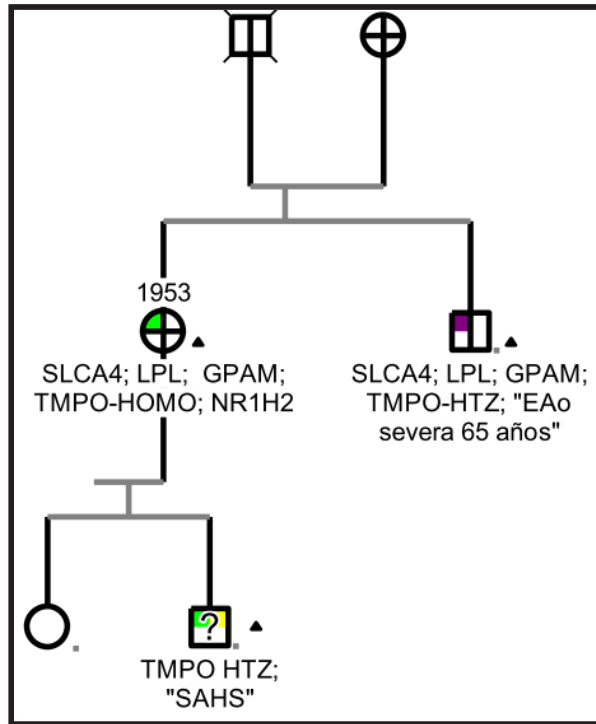
PEDIGRÍ 4



DIMINUTIVOS: TAG: trigliceridemia.

- A154T **MSTN** htz (0,99D)

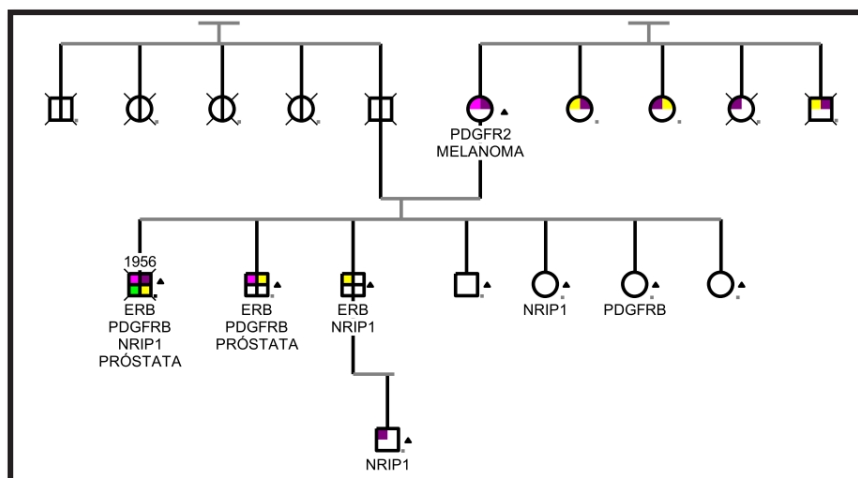
PEDIGRÍ 5



DIMINUTIVOS: Eao: estenosis aórtica; SAHS: síndrome de apnea e hipoventilación del sueño en obesidad.

- A358V **GLUT4** htz (0,44D)
- T379I **LPL** htz (0,97N)
- I386T **GPAM** htz (0,14D)
- R274K **TMPO** homo (0,01N)
- S2F **NR1H2** htz (0,17N)

PEDIGRÍ 6



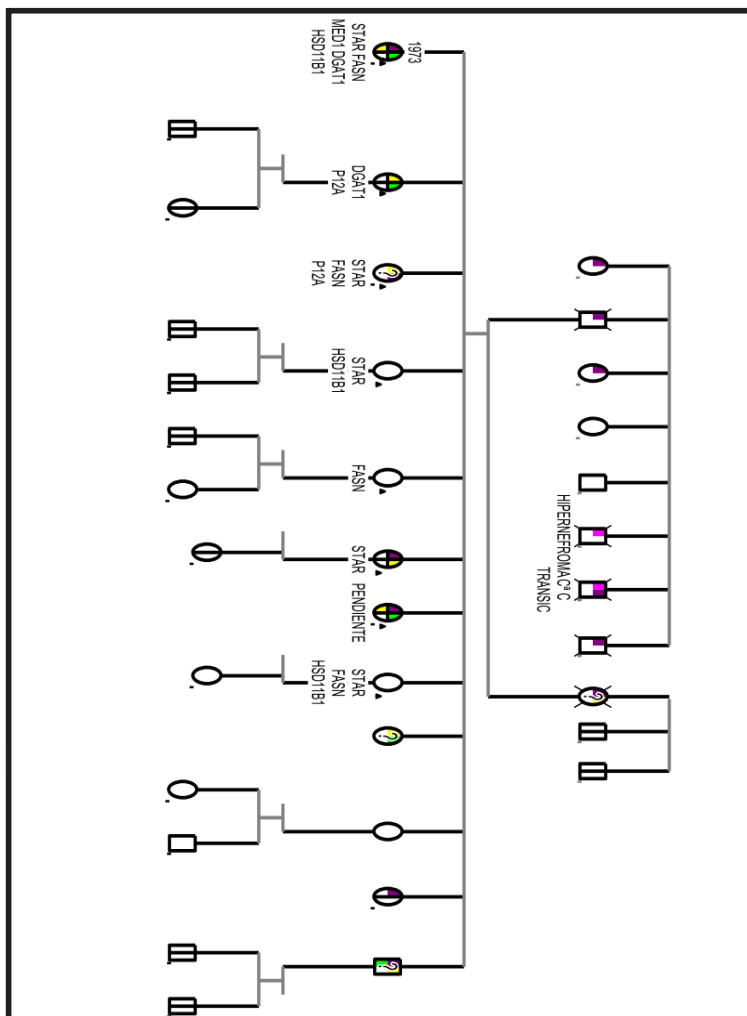
DIMINUTIVOS: "PRÓSTATA" hace referencia a la presencia de cáncer de próstata.

- R922H **PDGFRB** htz (0,99D)
- V475L **NRIP1** htz (0,18N)
- R254* **ESR2** htz (1N)

NOTA: Único paciente varón incluido en esta tesis. Debido al fenotipo lipodistrófico, se realizó secuenciación de genes en panel. No fue incluido, sin embargo, en los diferentes estudios clínicos, antropométricos etc.



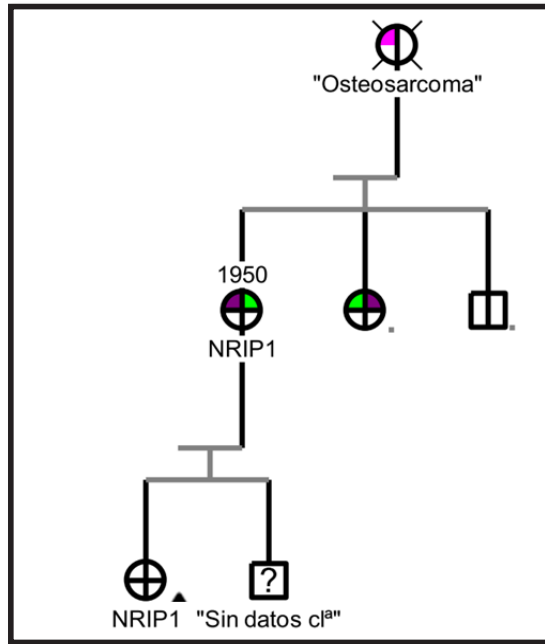
PEDIGRÍ 7



DIMINUTIVOS: C^o C Transic: carcinoma células transición.

- T47M **STAR** htz (0,09N)
- V1389L **FASN** htz (0,99D)
- P286S **MED1** htz (0,99N)
- K152R **DGAT1** htz (0,92N)
- A236V **HSD11B1** htz (0,16N)

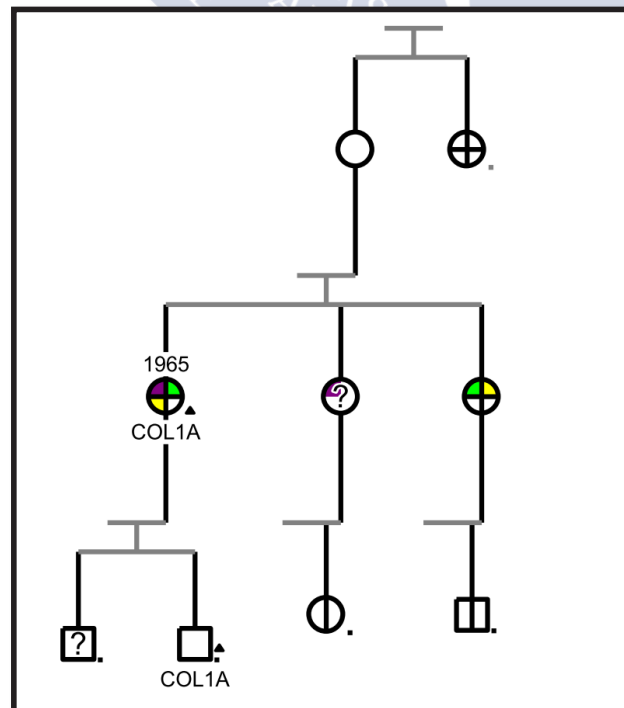
PEDIGRÍ 10



DIMINUTIVOS: Sin datos clíni: no se dispone de historia clínica.

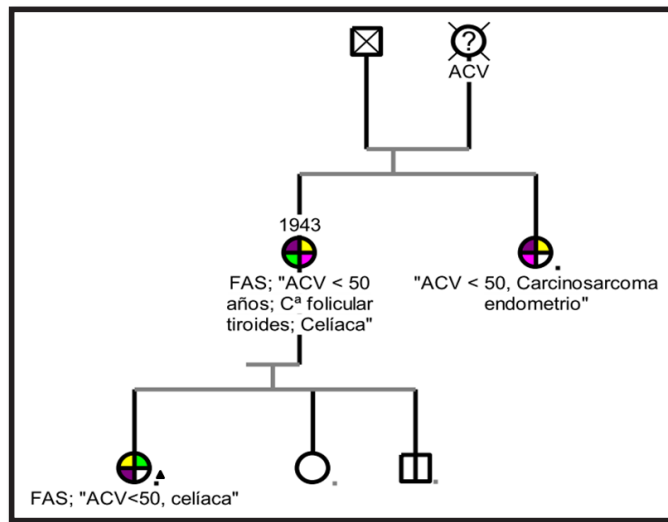
- S803L NRIP1 htz (0,95N)

PEDIGRÍ 11



- P205A COL1A1 htz (0,99D)

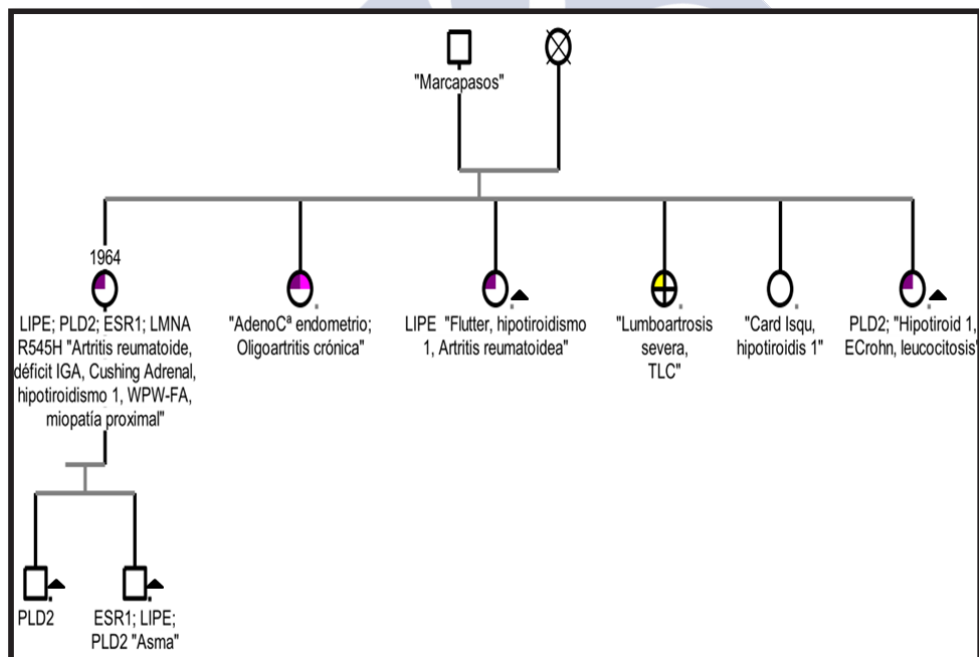
PEDIGRÍ 12



DIMINUTIVOS: ACV: Accidente Cerebro Vascular; C^a: carcinoma.

- R1462Q FASN htz (0,000098N)

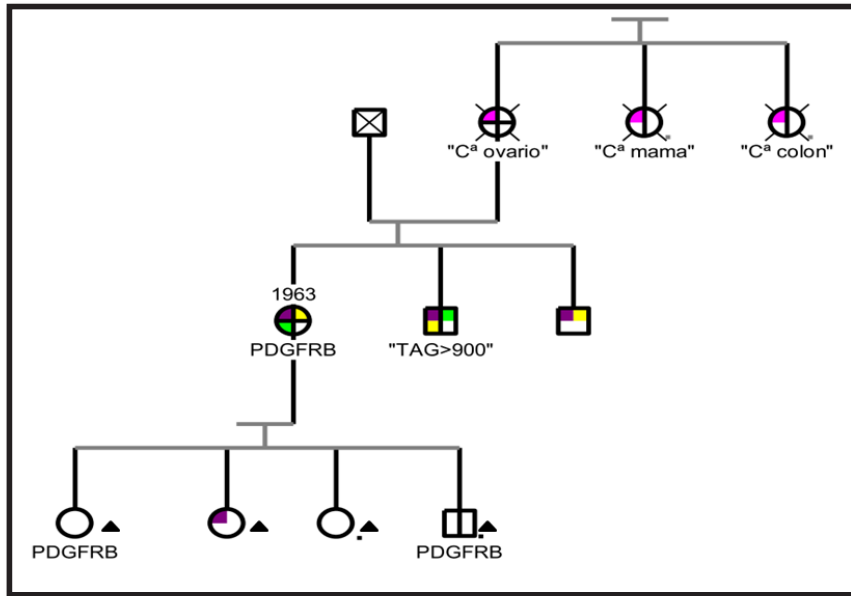
PEDIGRÍ 13



DIMINUTIVOS: IGA: inmunoglobulina A; Hipotiroidismo 1: hipotiroidismo primario; WPW-FA: Wolf Parkinson White y fibrilación auricular; AdenoC^a: adenocarcinoma; TLC: tiroiditis linfocitaria crónica; Card Isqu: cardiopatía isquémica; Hipotiroidis 1: hipotiroidismo primario; E Crohn: enfermedad de Crohn.

- S234P LIPE htz (0,07N)
- P928T PLD2 htz (0,99D)
- T563A ESR1 htz (0,00038N)

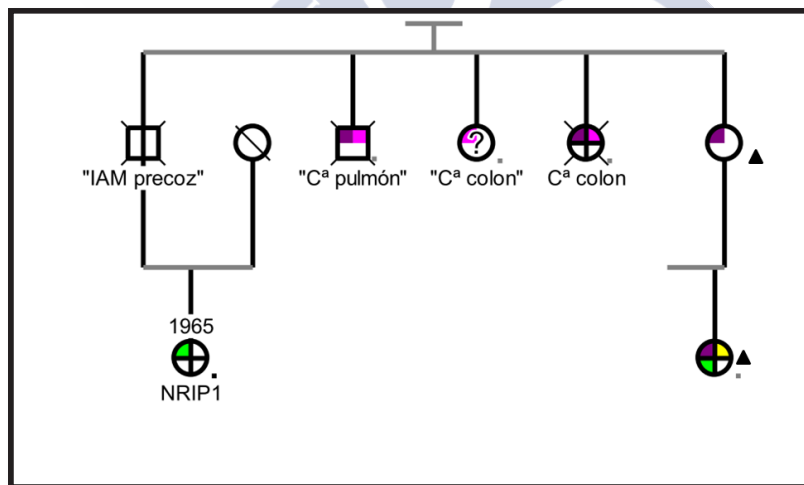
PEDIGRÍ 14



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma. TAG: trigliceridemia.

- P345S PDGFRB htz (0,18N)

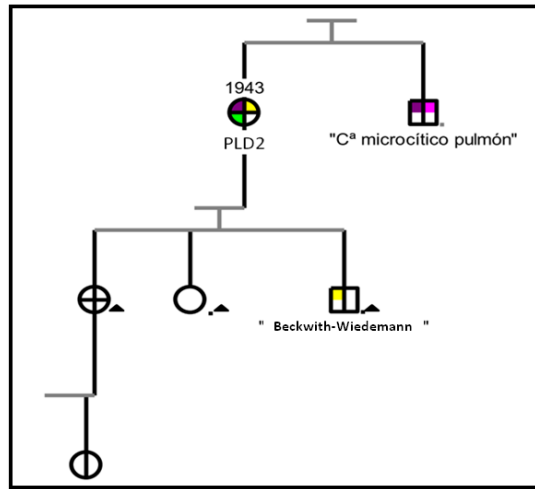
PEDIGRÍ 15



DIMINUTIVOS: IAM: Infarto agudo de miocardio; C^a: carcinoma.

- S803L - NRIP1 htz (0,95N)

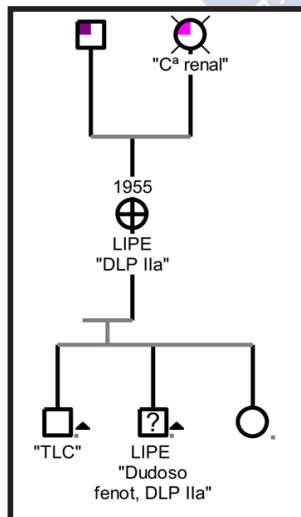
PEDIGRÍ 16



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma.

- T569A PLD2 htz (0,12D)

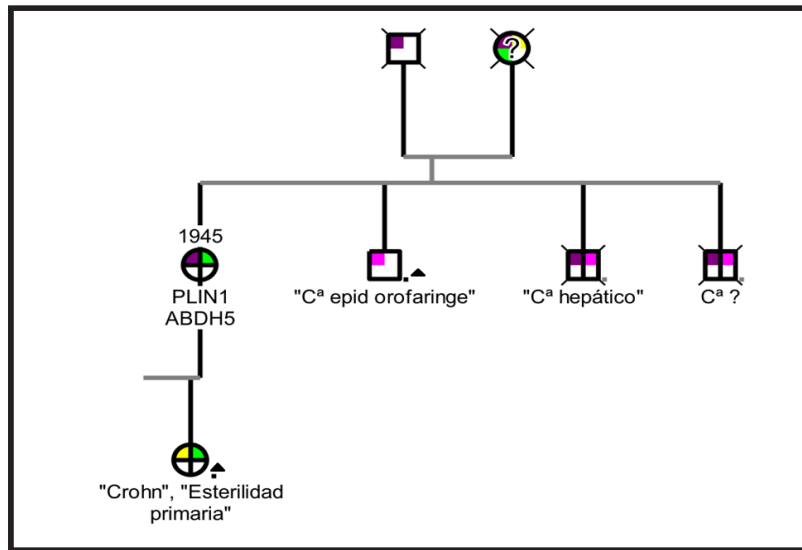
PEDIGRÍ 17



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma; DLP: dislipemia; TLC: tiroiditis linfocitaria crónica; Fenot: fenotipo.

- A194V LIPE htz (0,14N)

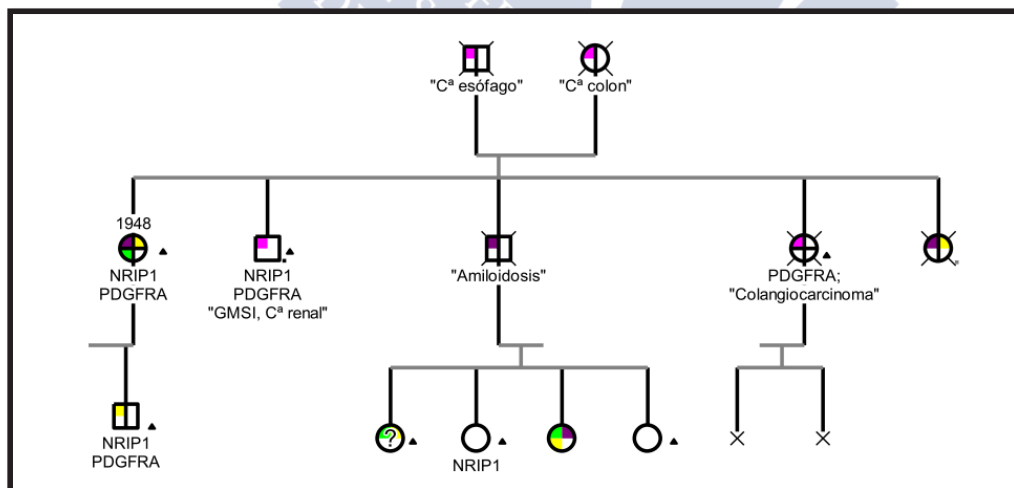
PEDIGRÍ 18



DIMINUTIVOS: C^a epid: carcinoma epidermoide; C^a?: carcinoma de estirpe desconocido.

- R114L **ABDH5** htz (NA/N)
- S348L **PLIN1** htz (0,72N)

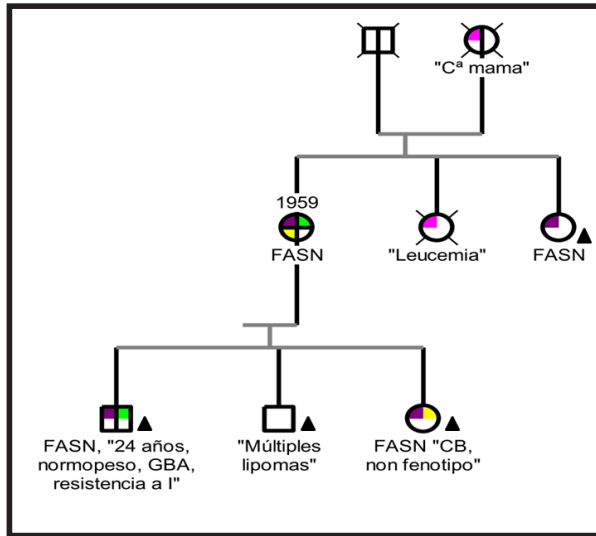
PEDIGRÍ 19



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma; GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

- H221R **NRIP1**(0,03N)
- G79D **PDGFRA** htz (0,99U)

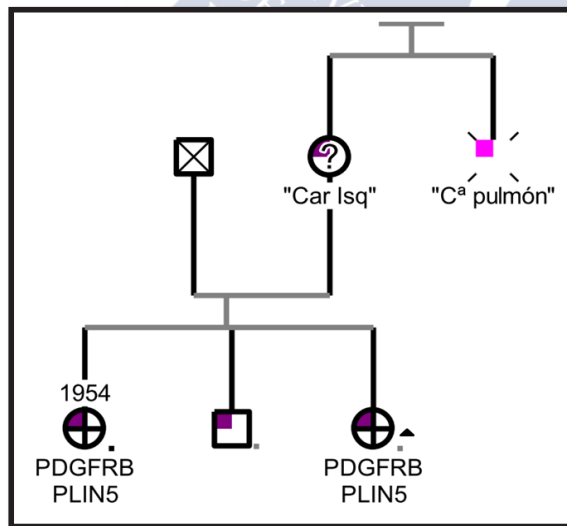
PEDIGRÍ 20



DIMINUTIVOS: Cª: carcinoma; CB: cirugía bariátrica; GBA: glucemia basal alterada; I: insulina.

- E939G FASN (0,04N)

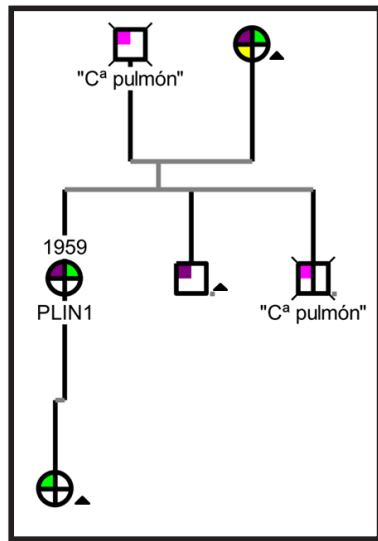
PEDIGRÍ 21



DIMINUTIVOS: Car Isq: cardiopatía isquémica; Cª: carcinoma.

- R502Q PDGFRB htz (0,005N)
- G267D PLIN5 htz (0,001U)

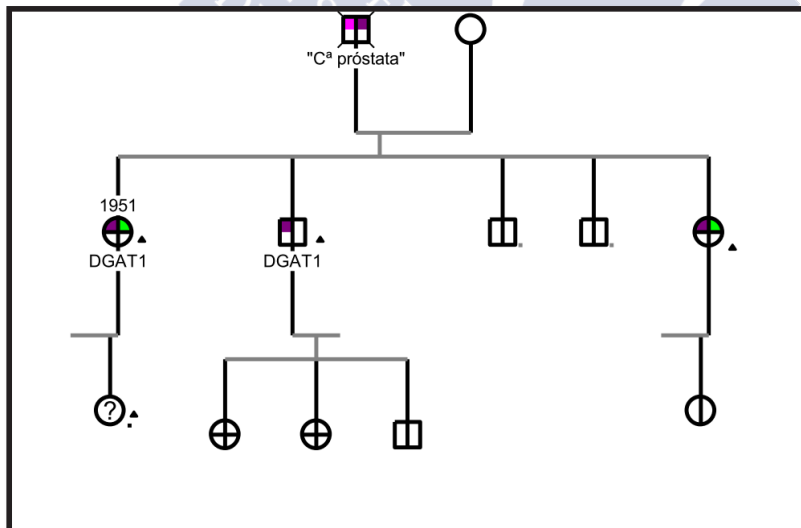
PEDIGRÍ 22



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma.

- T82I PLIN1 htz (0,1N)

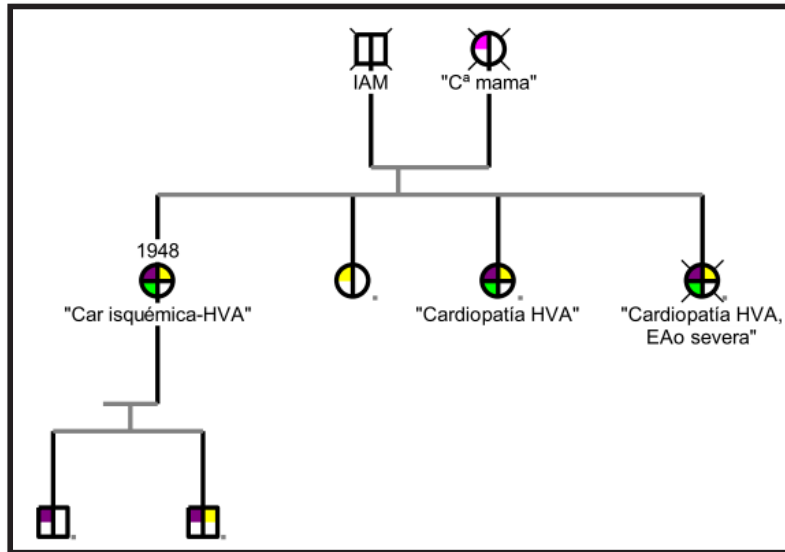
PEDIGRÍ 23



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma.

- K152R DGAT1 (0,92N) HTZ

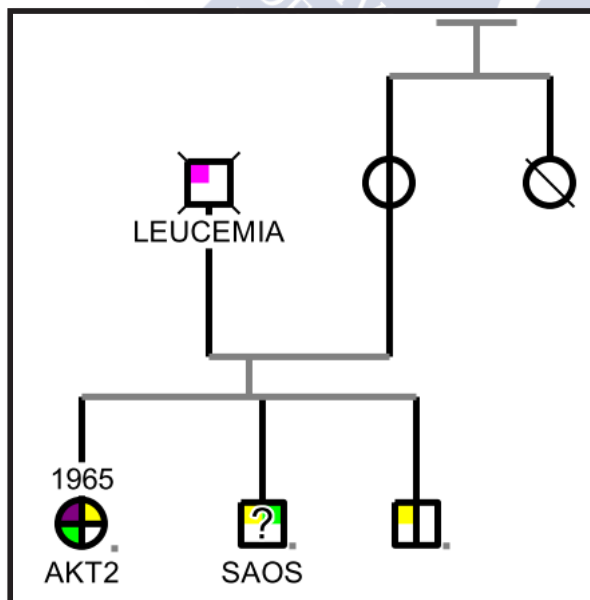
PEDIGRÍ 24



DIMINUTIVOS: IAM: infarto agudo de miocardio; C°: carcinoma; Car isquémica-HVA: cardiopatía isquémica hipertensiva; EAo: estenosis aórtica.

- S408C **PDGFRB** htz (0,71D)
- H221R **RNIP1** htz (0,03N)

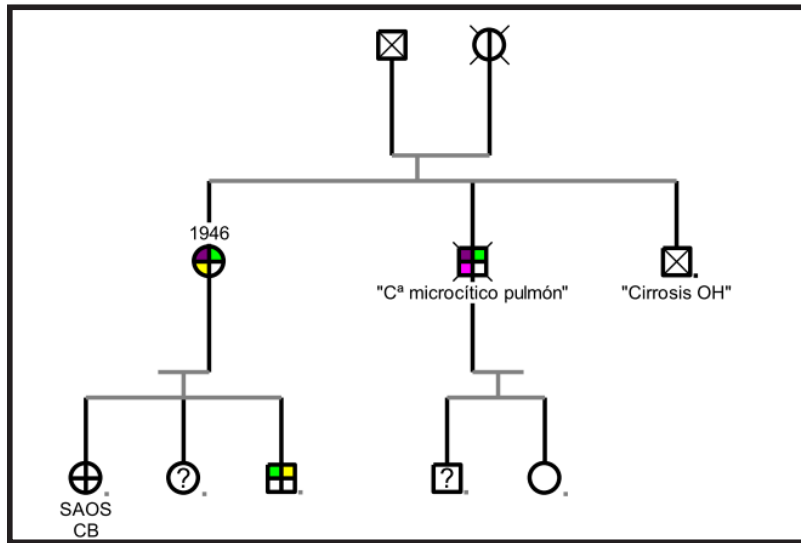
PEDIGRÍ 25



DIMINUTIVOS: SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño obesidad.

- I412L **AKT2**

PEDIGRÍ 26



DIMINUTIVOS: Cª: carcinoma; Cirrosis OH: cirrosis por alcohol; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño en obesidad; CB: cirugía bariátrica.

- P1779L FASN htz (0,99N)
- G343E ZMSTE24 htz (0,99D)

PEDIGRÍS PERDIDOS

Se especifican a continuación cuatro de las paciente en las que se encontraron variantes confirmadas mediante Sanger, pero que rechazaron el estudio familiar.

- 1) P497L **PLD2** htz.
- 2) R490C **PLD2** htz (0,00001N).
- 3) 485K **PDGFRB** htz (0,39N) / I386T **GPAM** htz (0,14D)
- 4) N321S **BMP7** htz(0,0001N) 7 E314K **CYP11A1** htz (0,90N)

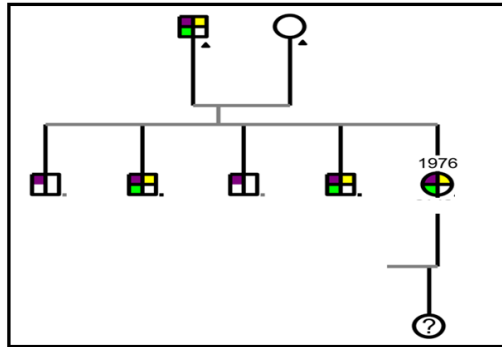


8.2 APÉNDICE 2: ÁRBOLES GENEALÓGICOS DE LOS PACIENTES QUE NO PRESENTARON VARIANTES PATÓGENAS, O NO INCLUIDAS EN EL PANEL



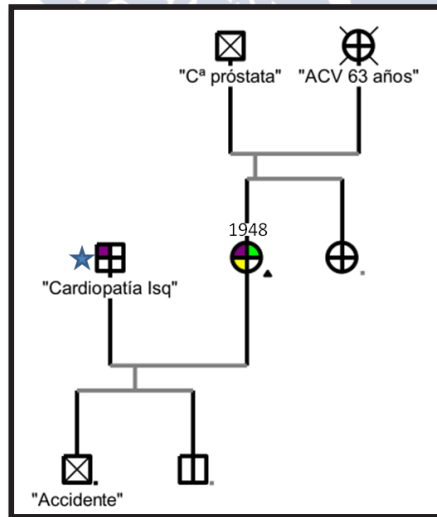


PEDIGRÍ 27



Aunque la hija de la paciente es una niña de 11 años, que aún no ha presentado la menarquia, exhibe ciertas características fenotípicas peculiares, con una distribución adiposa central y tendencia al panículo grasoso en piernas.

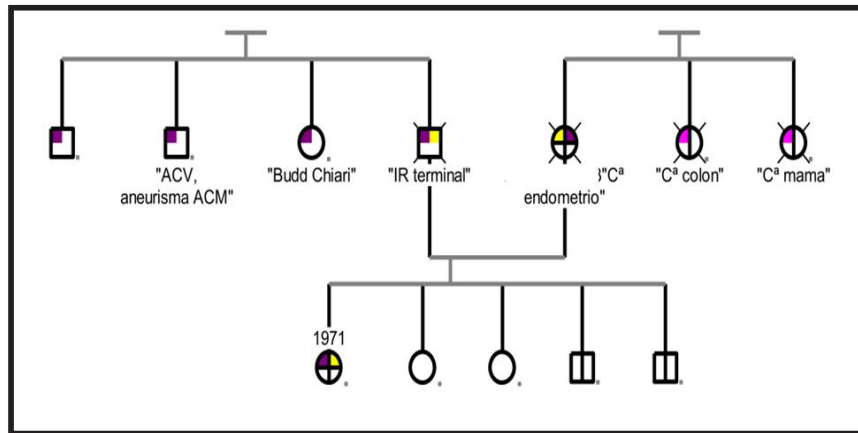
PEDIGRÍ 28



DIMINUTIVOS: C^o: carcinoma; ACV: accidente cerebro-vascular; C^o: carcinoma.

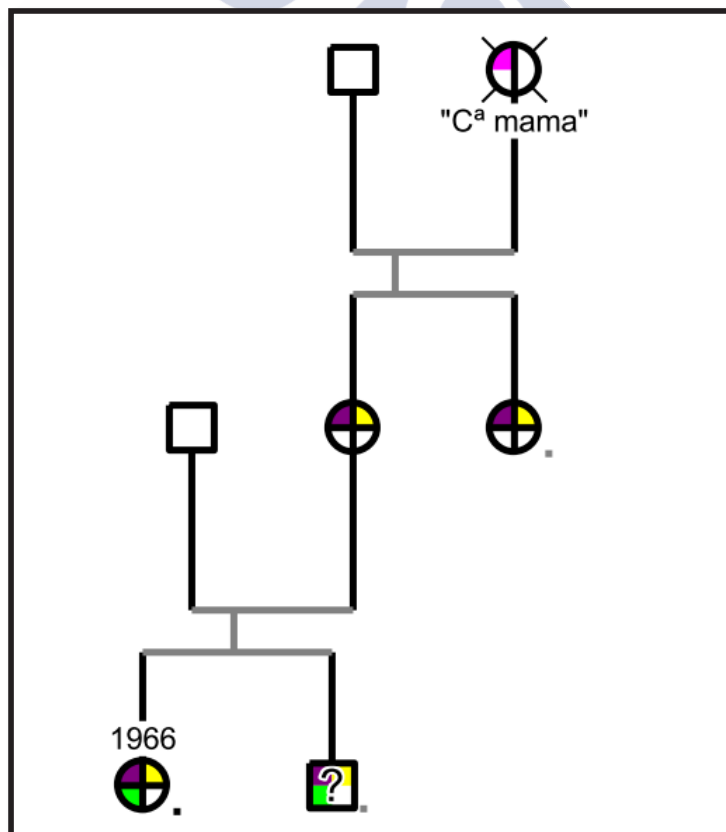
★ Tío paterno propósitus pedigrí 3

PEDIGRÍ 29



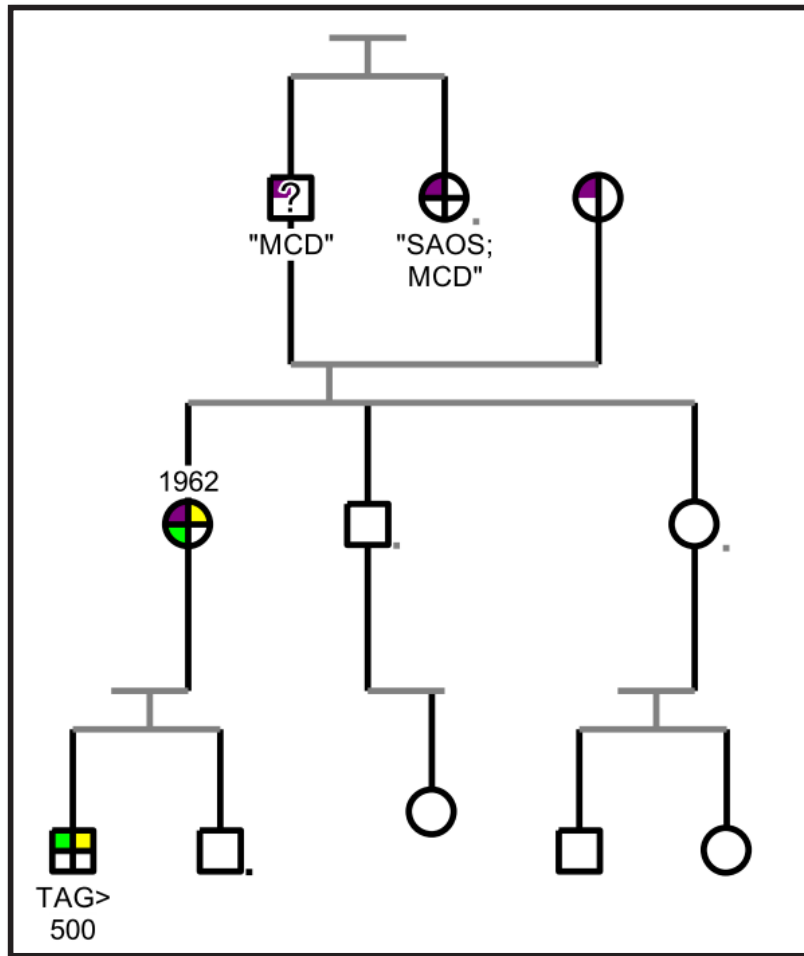
DIMINUTIVOS: ACV: accidente cerebro vascular; ACM: arteria cerebral media; IR: insuficiencia renal.

PEDIGRÍ 30



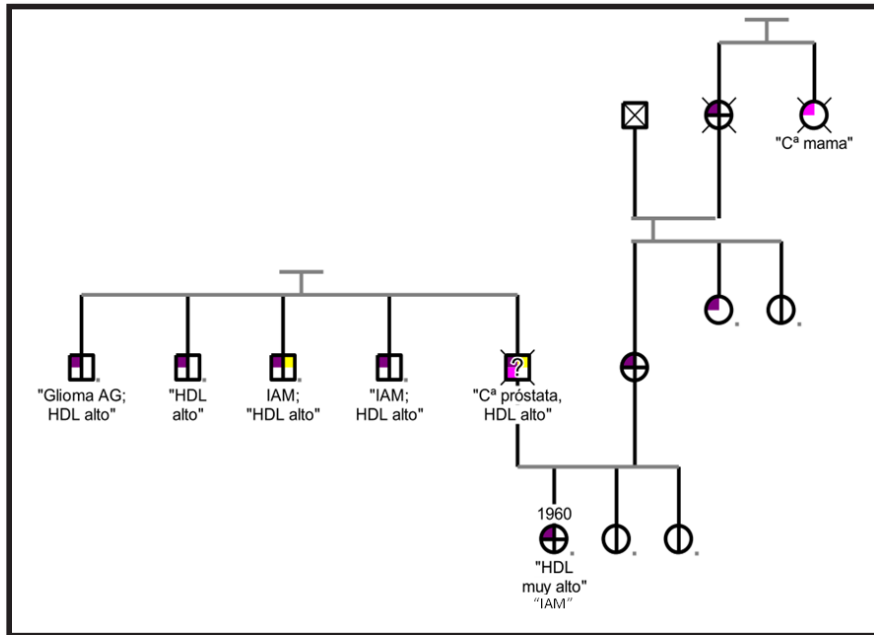
DIMINUTIVOS: Cª: carcinoma.

PEDIGRÍ 31



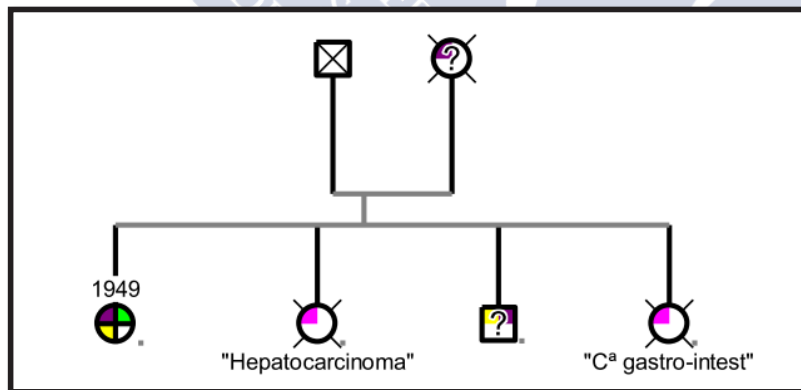
DIMINUTIVOS: MCD: miocardiopatía dilatada; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; TAG: triglicéridos.

PEDIGRÍ 32



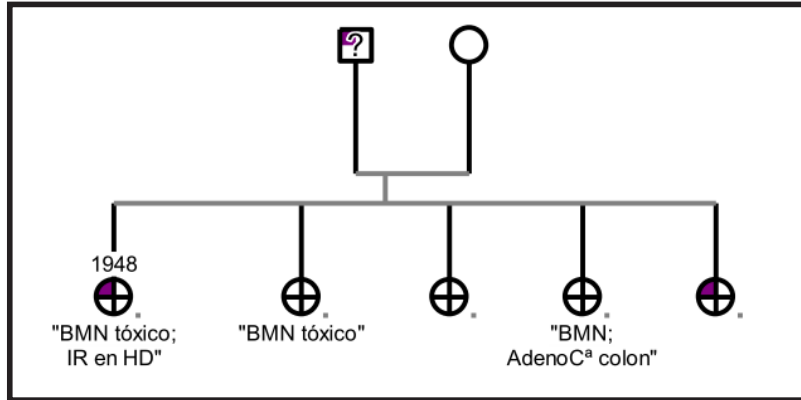
DIMINUTIVOS: Cª: carcinoma; AG: alto grado; IAM: infarto agudo de miocardio.

PEDIGRÍ 33



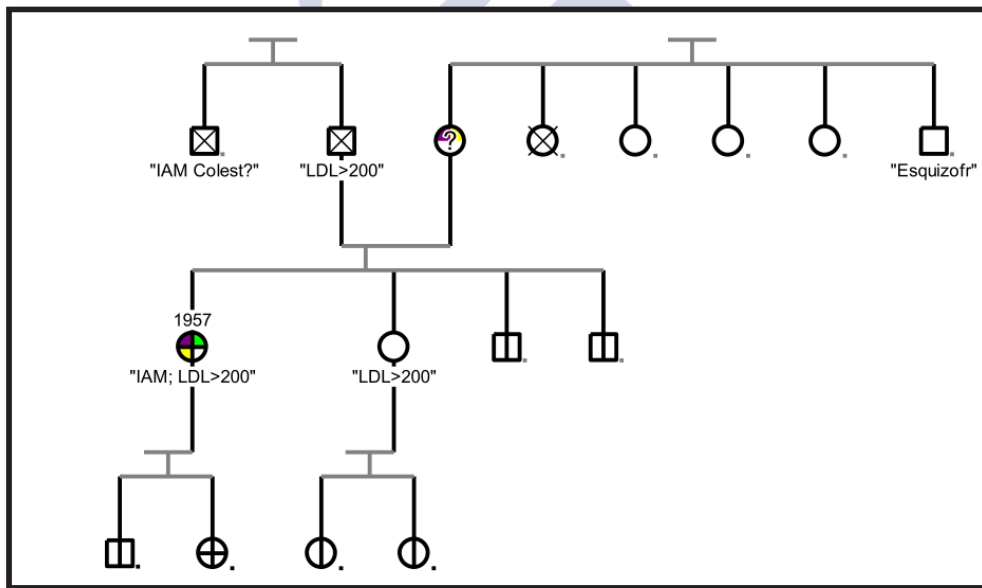
DIMINUTIVOS: Cª gastro-intest: carcinoma gastro intestinal.

PEDIGRÍ 34



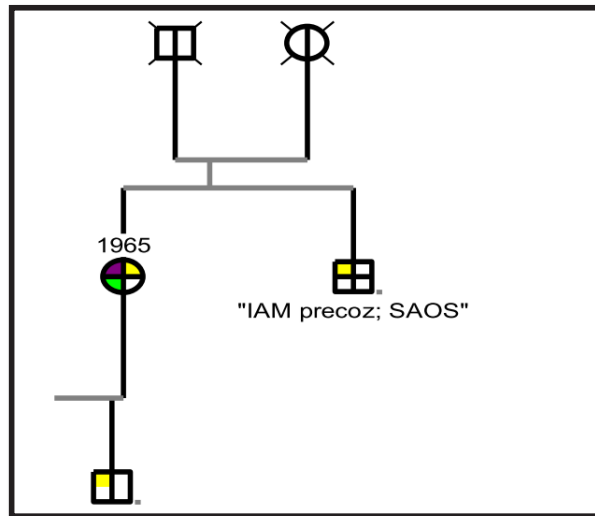
DIMINUTIVOS: BMN: bocio multinodular; IR en HD: insuficiencia renal en hemodiálisis; AdenoCª colon: adenocarcinoma colon.

PEDIGRÍ 35



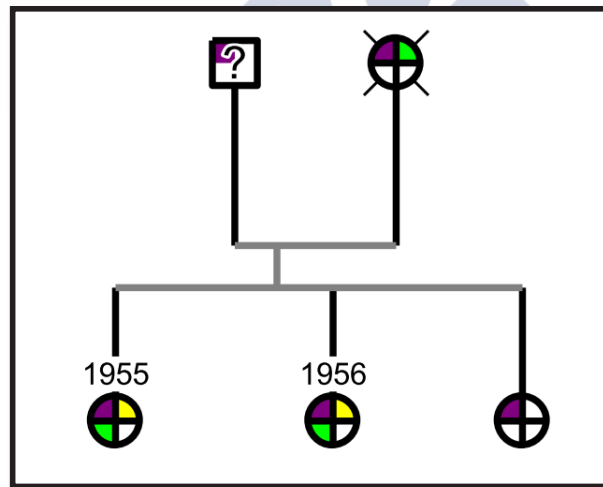
DIMINUTIVOS: IAM: infarto agudo de miocardio; Colest?: sin datos sobre el colesterol; Esquizofr: esquizofrenia.

PEDIGRÍ 36

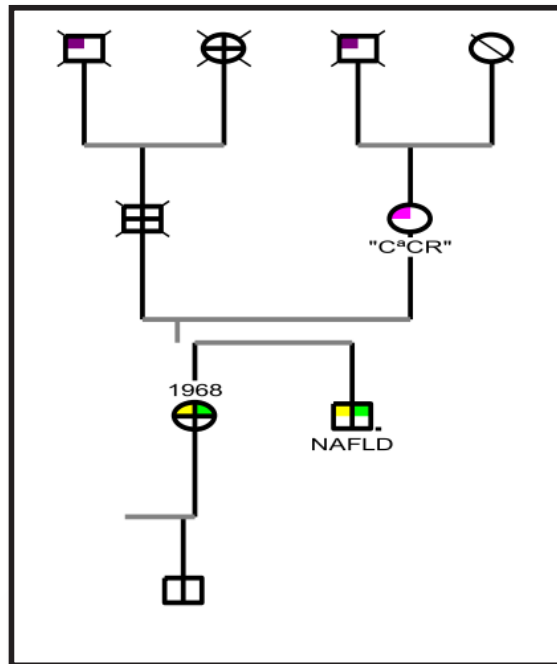


DIMINUTIVOS: IAM: infarto agudo de miocardio; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

PEDIGRÍ 37

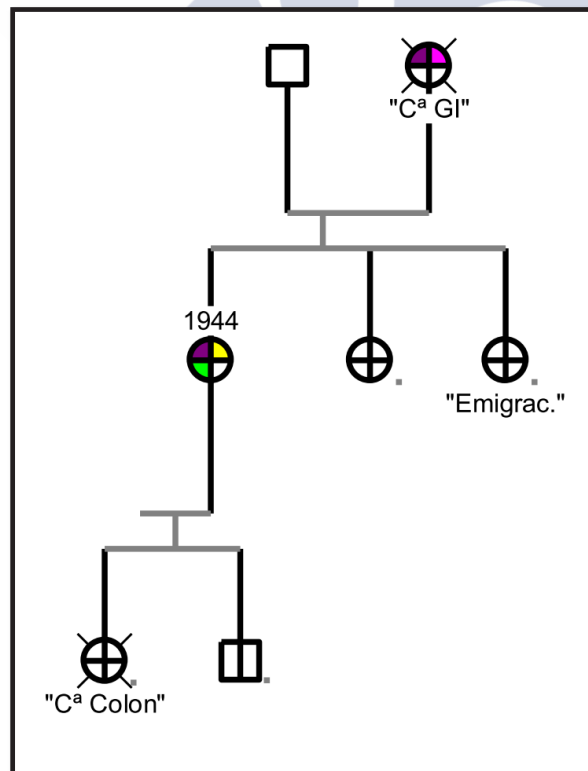


PEDIGRÍ 38



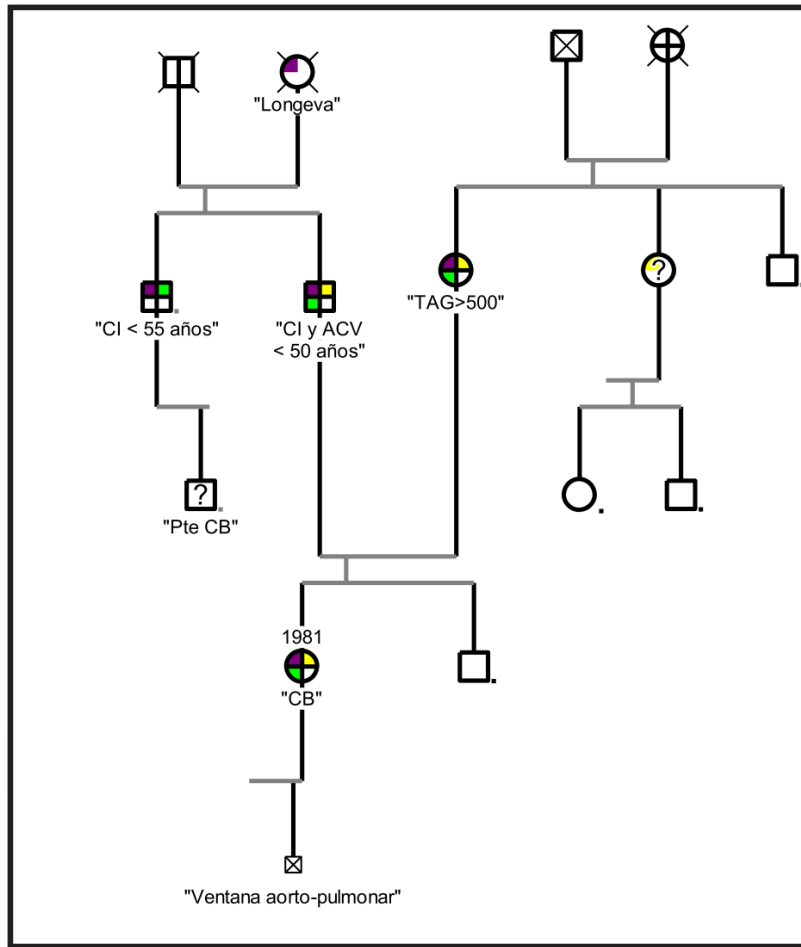
DIMINUTIVOS: C°CR: carcinoma de células renales; NAFLD: esteatosis hepática noalcohólica.

PEDIGRÍ 39



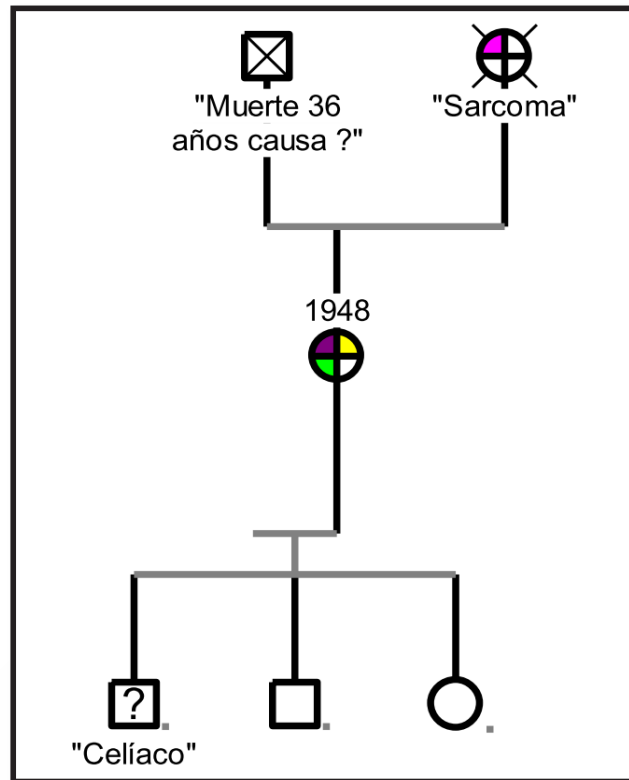
DIMINUTIVOS: C°GI: carcinoma gastro-intestinal; C° Colon: carcinoma colon; Emigrac: emigración.

PEDIGRÍ 40



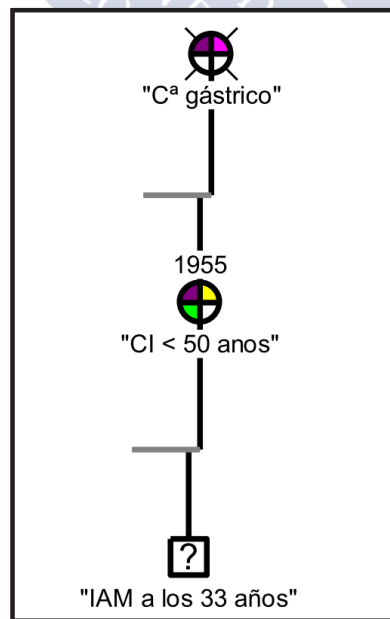
DIMINUTIVOS: CI: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebro vascular; TAG: triglicéridos; CB: cirugía bariátrica.

PEDIGRÍ 41



DIMINUTIVOS: Causa ?: causa desconocida.

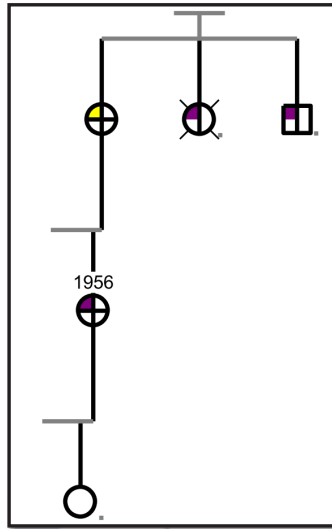
PEDIGRÍ 42



DIMINUTIVOS: C^o: carcinoma; CI: cardiopatía isquémica; IAM: infarto agudo de miocardio.

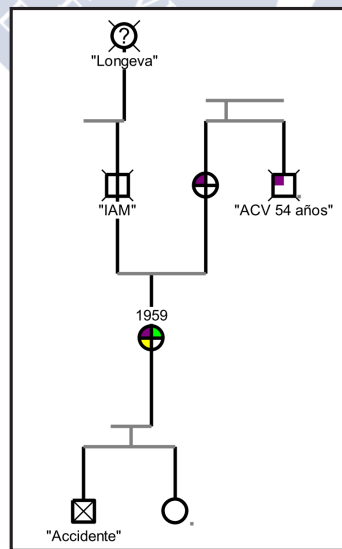
NOTA: Padre desconocido.

PEDIGRÍ 43



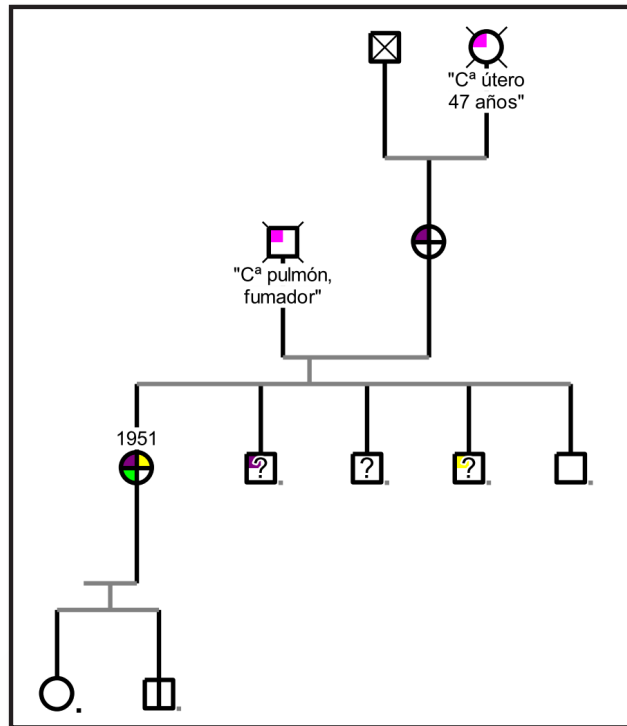
NOTA: Padre desconocido.

PEDIGRÍ 44



DIMINUTIVOS: IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebro vascular.

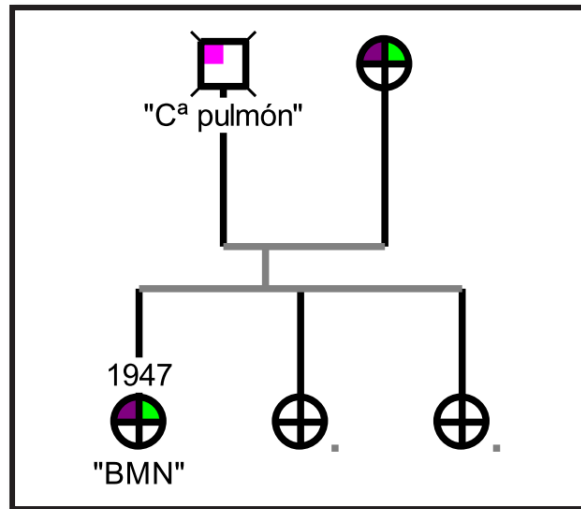
PEDIGRÍ 45



DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma.

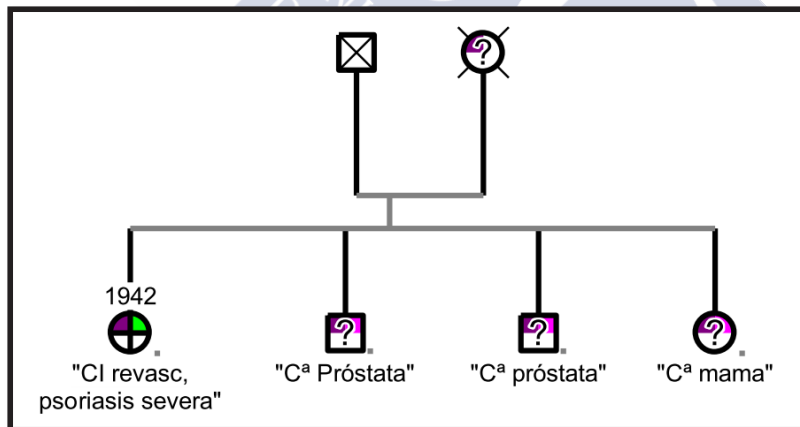


PEDIGRÍ 46



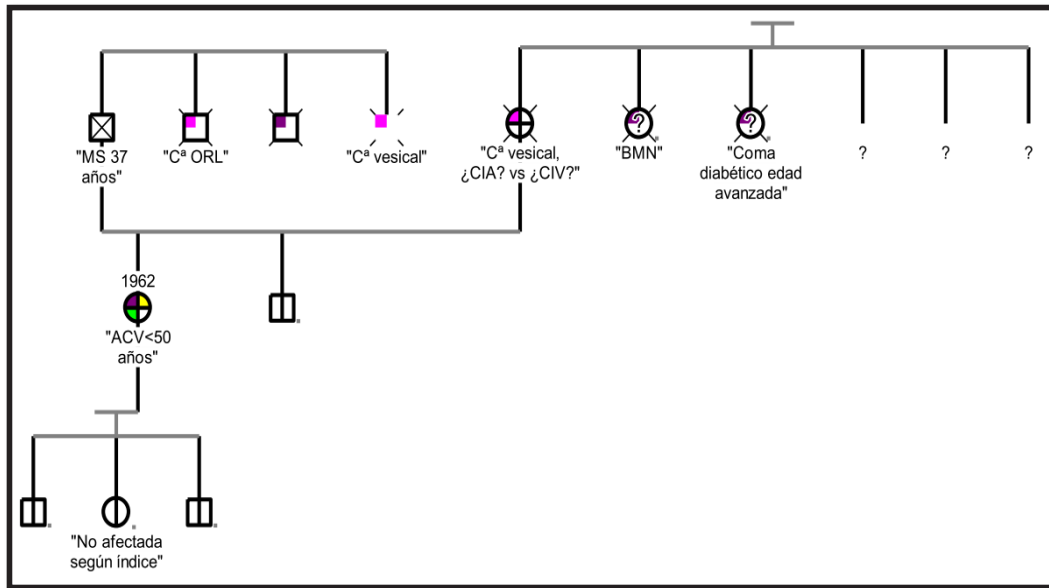
DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma; BMN: bocio multinodular.

PEDIGRÍ 47



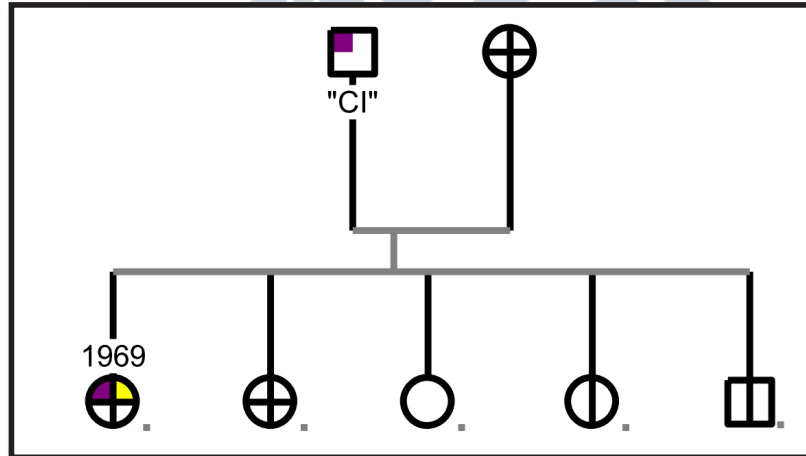
DIMINUTIVOS: CI revasc: cardiopatía isquémica revascularizada; C^a: carcinoma.

PEDIGRÍ 48



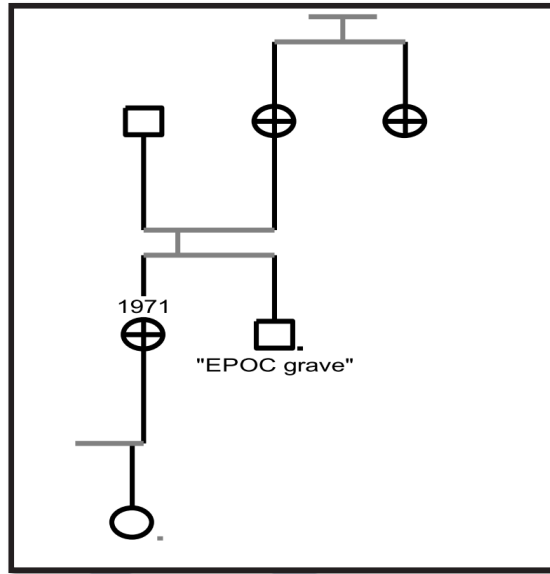
DIMINUTIVOS: MS: muerte súbita; Cª ORL: carcinoma de estirpe otorrinolaringológico; CIA: comunicación inter auricular; CIV: comunicación interventricular; BMN: bocio multinodular

PEDIGRÍ 49



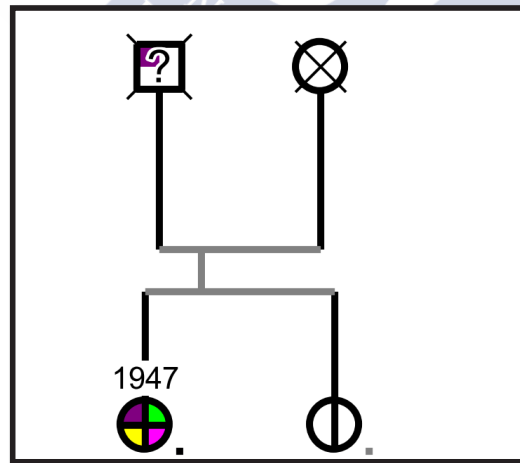
DIMINUTIVOS: CI: cardiopatía isquémica.

PEDIGRÍ 50

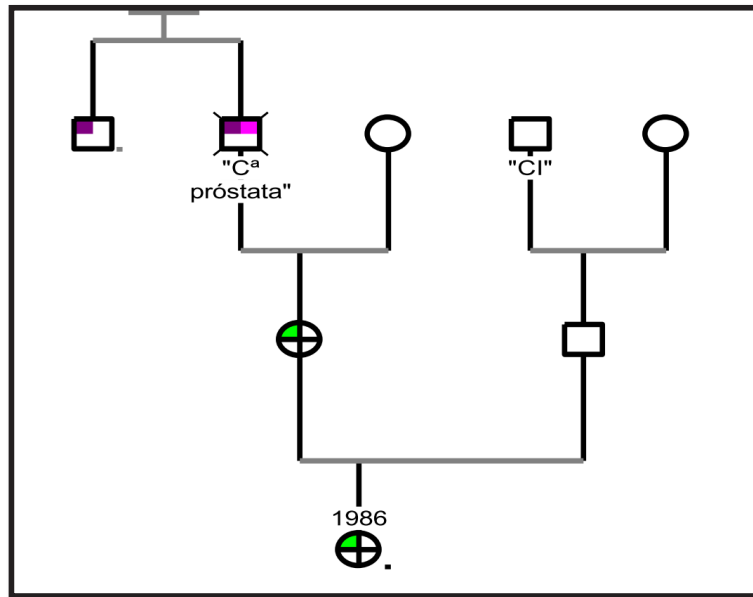


DIMINUTIVOS: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

PEDIGRÍ 51

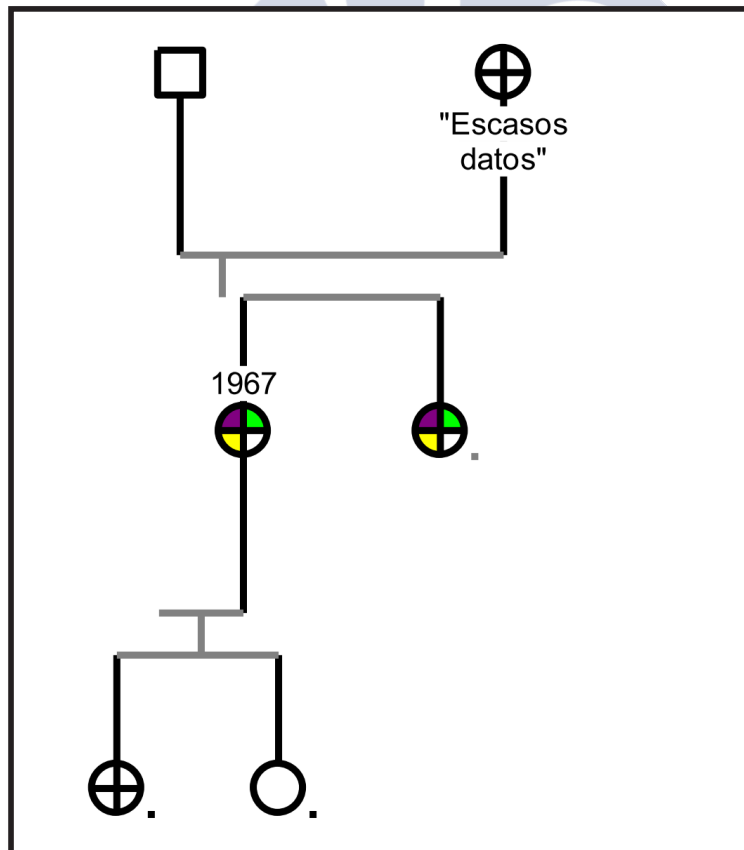


PEDIGRÍ 52

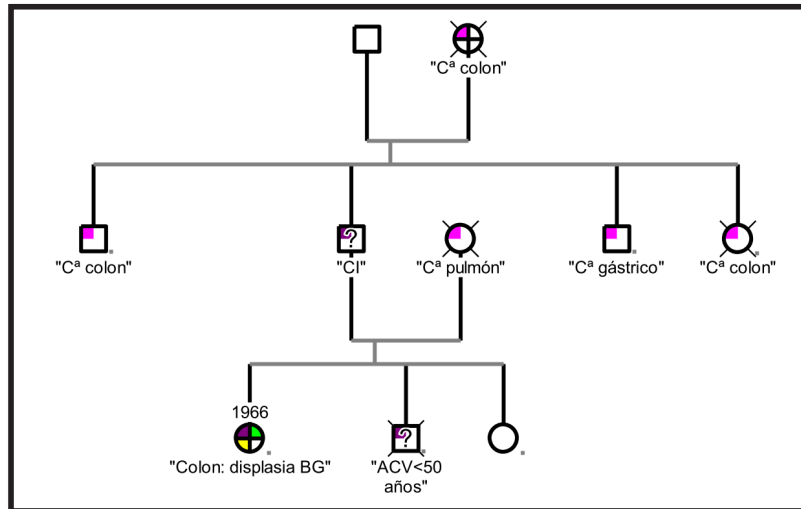


DIMINUTIVOS: C^o: carcinoma; CI: cardiopatía isquémica.

PEDIGRÍ 53

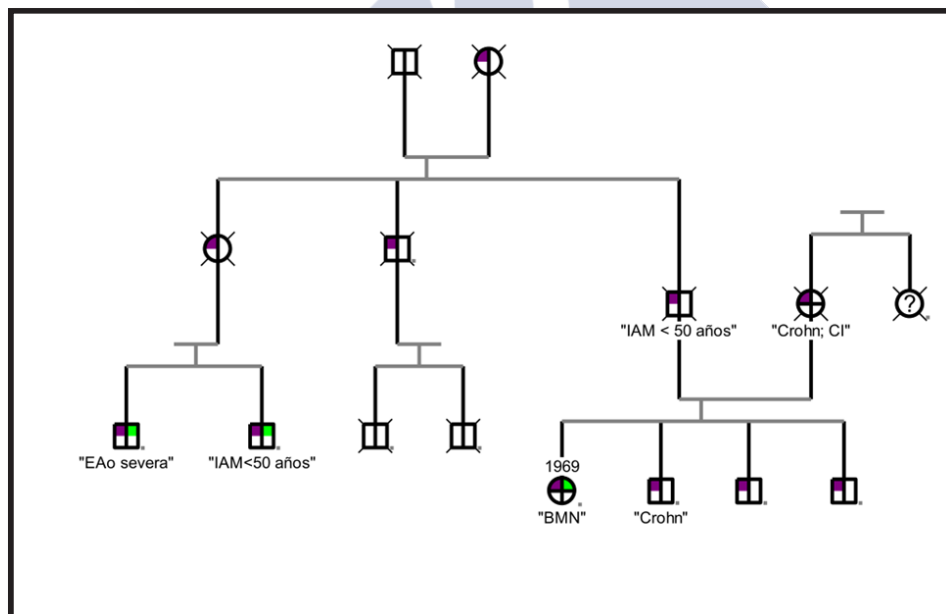


PEDIGRÍ 54



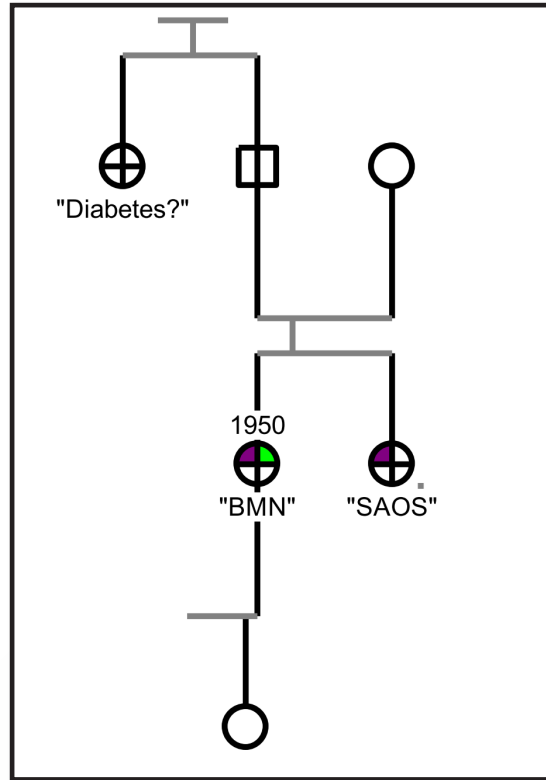
DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma; CI: cardiopatía isquémica; BG: bajo grado; ACV: accidente cerebro vascular.

PEDIGRÍ 55



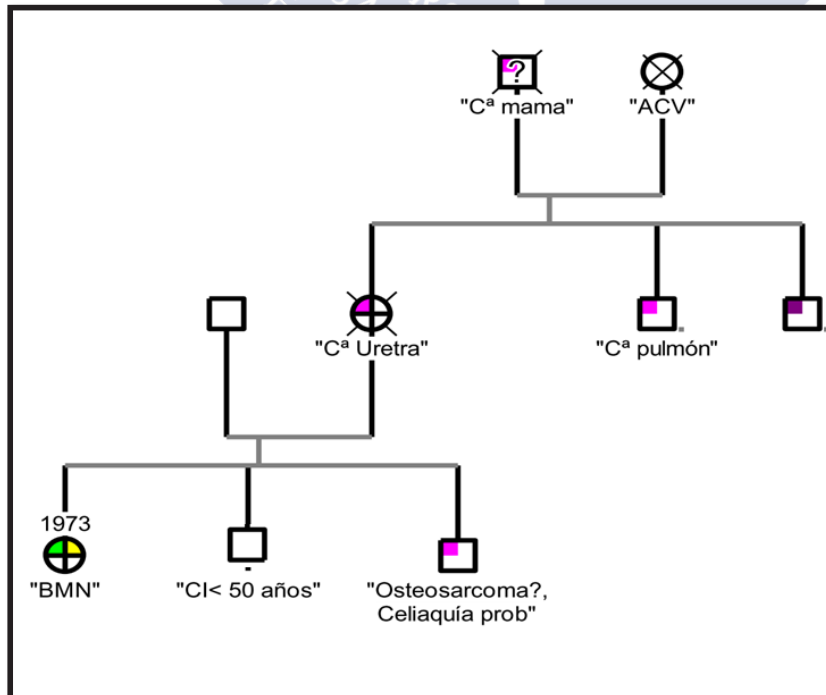
DIMINUTIVOS: Eao: estenosis aórtica; IAM: infarto agudo de miocardio; BMN: bocio multinodular; CI: cardiopatía isquémica.

PEDIGRÍ 56



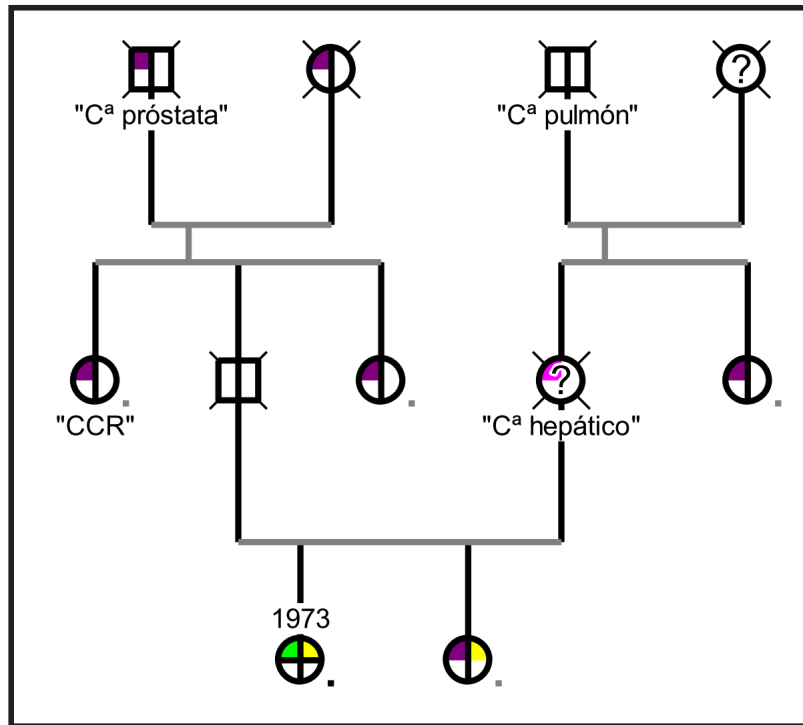
DIMINUTIVOS: BMN: bocio multinodular; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

PEDIGRÍ 57



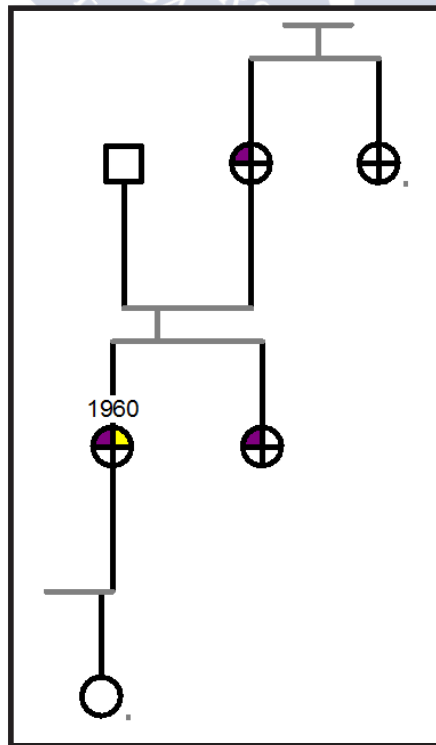
DIMINUTIVOS: Cª: carcinoma; ACV: accidente cerebro vascular; BMN: bocio multinodular; CI: cardiopatía isquémica; Prob: probable.

PEDIGRÍ 58

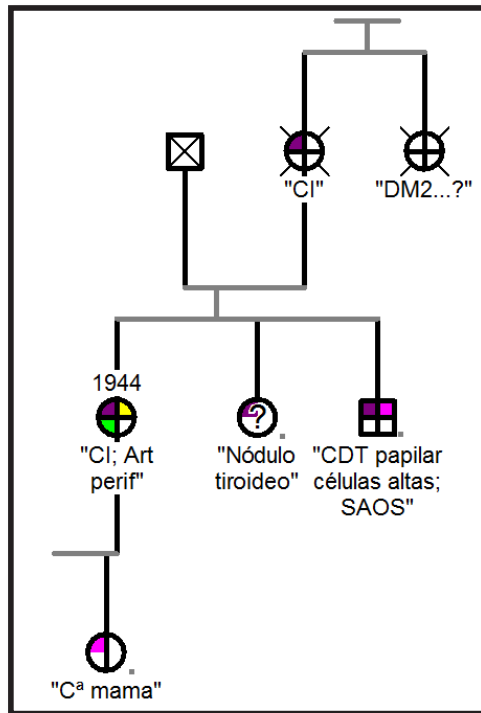


DIMINUTIVOS: C^o: carcinoma; CCR: carcinoma colo-rectal.

PEDIGRÍ 59

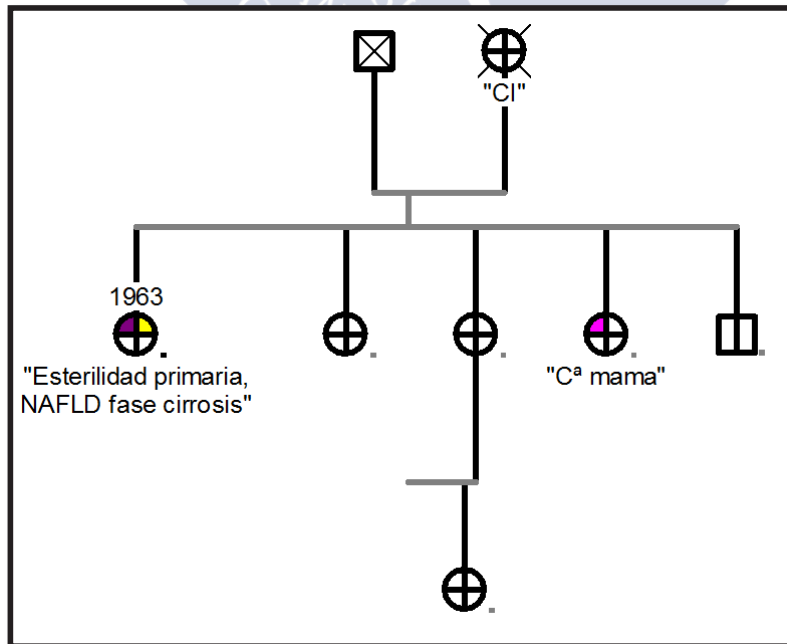


PEDIGRÍ 60



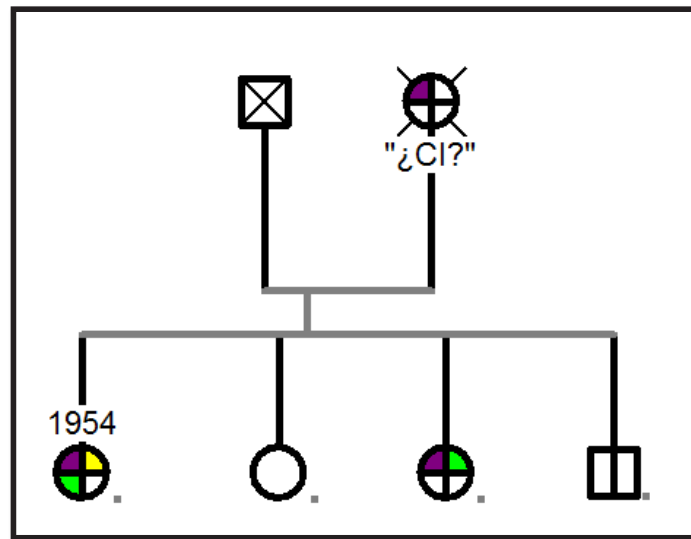
DIMINUTIVOS: CI: cardiopatía isquémica; Art perif: arteriopatía periférica; CDT: cáncer diferenciado de tiroides; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

PEDIGRÍ 61



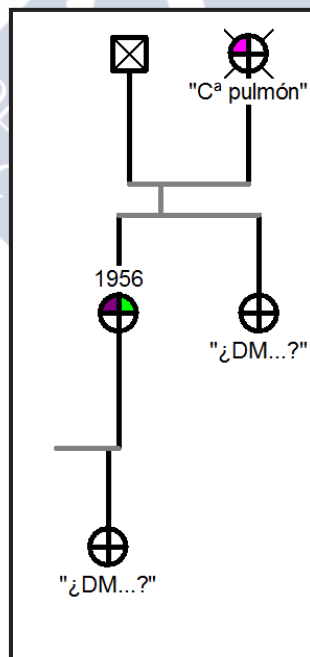
DIMINUTIVOS: CI: cardiopatía isquémica; Cª: carcinoma.

PEDIGRÍ 62



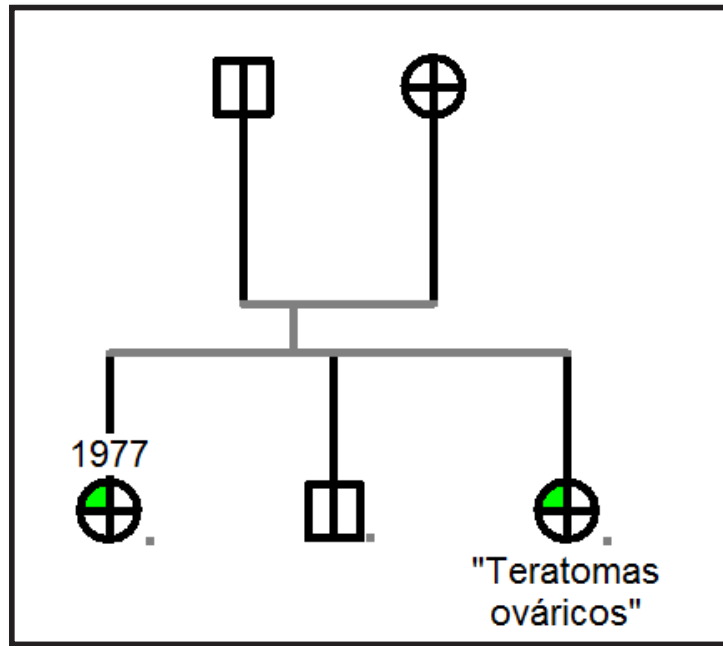
DIMINUTIVOS: CI: cardiopatía isquémica.

PEDIGRÍ 63

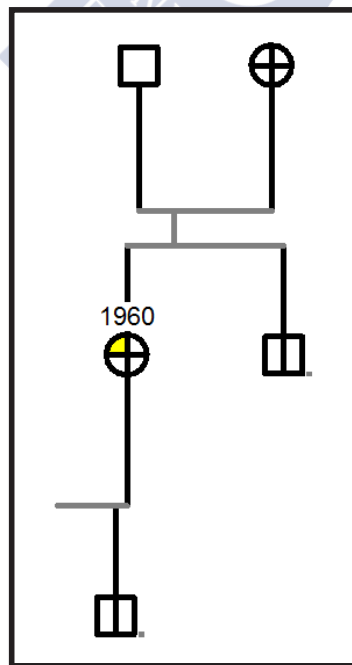


DIMINUTIVOS: DM: diabetes mellitus.

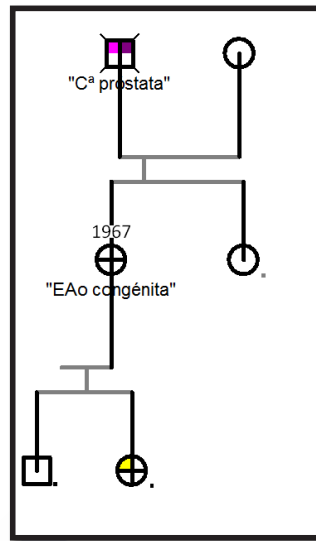
PEDIGRÍ 64



PEDIGRÍ 65

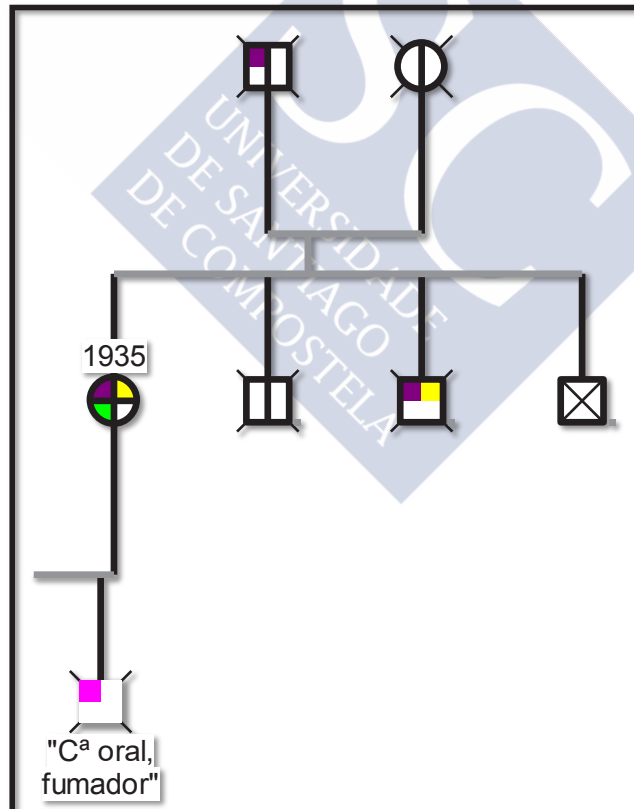


PEDIGRÍ 66



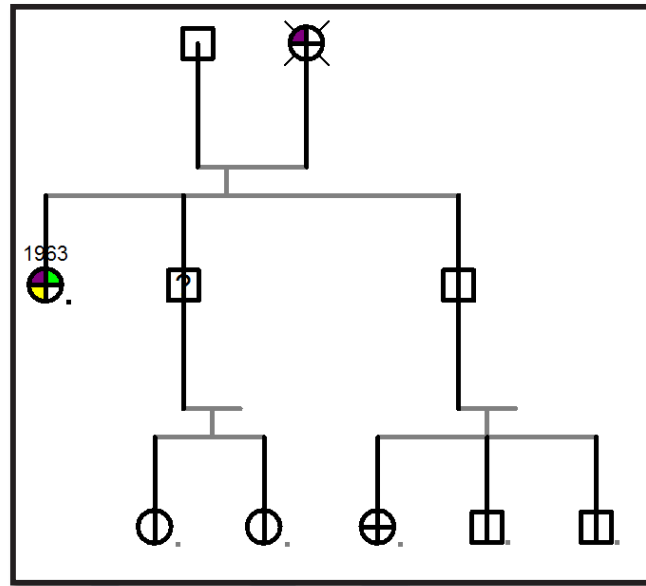
DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma; Eao: estenosis aórtica.

PEDIGRÍ 67

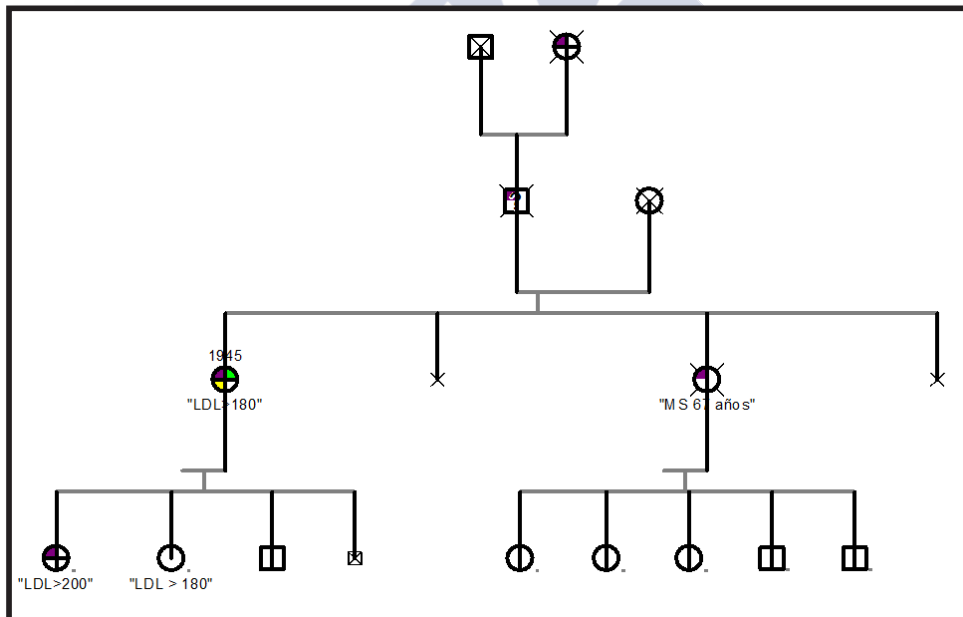


DIMINUTIVOS: C^a: carcinoma.

PEDIGRÍ 68



PEDIGRÍ 69



DIMINUTIVOS: MS: muerte súbita

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vigouroux C, Caron-Debarle M, Le Dour C, Magré J, Capeau J. Molecular mechanisms of human lipodystrophies: from adipocyte lipid droplet to oxidative stress and lipotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(6):862-76.
2. Rochford JJ. Molecular mechanisms controlling human adipose tissue development: insights from monogenic lipodystrophies. *Expert Rev Mol Med.* 2010;12:e24.
3. Robbins AL, Savage DB. The genetics of lipid storage and human lipodystrophies. *Trends Mol Med.* 2015;21(7):433-8.
4. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies--new insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):522-34.
5. Hegele RA, Joy TR, Al-Attar SA, Rutt BK. Thematic review series: Adipocyte Biology. Lipodystrophies: windows on adipose biology and metabolism. *J Lipid Res.* 2007;48(7):1433-44.
6. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3313-25.
7. Capeau J, Magré J, Caron-Debarle M, Lagathu C, Antoine B, Béréziat V, et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. *Endocr Dev.* 2010;19:1-20.
8. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Castro-Pais A, Rodríguez-Cañete L, Ordóñez-Mayán L, Pazos M, et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. *Endocrine.* 2016.
9. Young BPDWsfh, Wheater PRFh. *Wheater's functional histology : a text and colour atlas.* 5th ed. / Barbara Young ... [et al.] ; drawings by Philip J. Deakin. ed. [Edinburgh]: Churchill Livingstone Elsevier; 2006.
10. Melmed S, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. xviii, 1897 p. p.
11. Bray GA, Bouchard C. *Handbook of obesity.* 3rd ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2014.
12. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131(2):242-56.
13. Wang Q, Zhang M, Ning G, Gu W, Su T, Xu M, et al. Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PLoS One.* 2011;6(6):e21006.
14. Billon N, Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem Cell Rev.* 2012;8(1):55-66.
15. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10):1252-63.
16. Gross DA, Silver DL. Cytosolic lipid droplets: from mechanisms of fat storage to disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(4):304-26.
17. Choudhary V, Ojha N, Golden A, Prinz WA. A conserved family of proteins facilitates nascent lipid droplet budding from the ER. *J Cell Biol.* 2015;211(2):261-71.
18. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):1-11.
19. Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I, Saudek V, Semple RK, Dash S, et al. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEC. *EMBO Mol Med.* 2009;1(5):280-7.
20. Wang J, Cao X, Pan H, Hua L, Yang M, Lei C, et al. Cell death-inducing DFFA-like effector c (CIDEC/Fsp27) gene: molecular cloning, sequence characterization, tissue distribution and polymorphisms in Chinese cattles. *Mol Biol Rep.* 2013;40(12):6765-74.
21. Gandotra S, Le Dour C, Bottomley W, Cervera P, Giral P, Reznik Y, et al. Perilipin deficiency and autosomal dominant partial lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2011;364(8):740-8.

22. Garg A, Agarwal AK. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1183-5.
23. Palacios-Ortega S, Varela-Guruceaga M, Martínez JA, de Miguel C, Milagro FI. Effects of high glucose on caveolin-1 and insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Adipocyte.* 2016;5(1):65-80.
24. Kim CA, Delépine M, Boutet E, El Mourabit H, Le Lay S, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1129-34.
25. Cao H, Alston L, Ruschman J, Hegele RA. Heterozygous CAV1 frameshift mutations (MIM 601047) in patients with atypical partial lipodystrophy and hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2008;7:3.
26. Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(3):336-43.
27. Hall JE, ACGP, ACD, PaCDoPaBDMC, FORUoMM, CJM. Guyton & Hall Physiology Review. 3rd ed.
28. Jin Y, McFie PJ, Banman SL, Brandt C, Stone SJ. Diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2) and monoacylglycerol acyltransferase-2 (MGAT2) interact to promote triacylglycerol synthesis. *J Biol Chem.* 2014;289(41):28237-48.
29. Lundblad RL, Macdonald F. Handbook of biochemistry and molecular biology. 4th ed. Boca Raton, Fla.: CRC ; London : Taylor & Francis [distributor]; 2010.
30. Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab.* 2004;30(4):294-309.
31. Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, Pollin TI, Sreenivasan UT, Chai S, et al. Null mutation in hormone-sensitive lipase gene and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2307-15.
32. Farhan SM, Robinson JF, McIntyre AD, Marrosu MG, Ticca AF, Loddo S, et al. A novel LIPE nonsense mutation found using exome sequencing in siblings with late-onset familial partial lipodystrophy. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1649-54.
33. Manna PR, Cohen-Tannoudji J, Counis R, Garner CW, Huhtaniemi I, Kraemer FB, et al. Mechanisms of action of hormone-sensitive lipase in mouse Leydig cells: its role in the regulation of the steroidogenic acute regulatory protein. *J Biol Chem.* 2013;288(12):8505-18.
34. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(2):E271-88.
35. Billon N, Monteiro MC, Dani C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. *Biol Cell.* 2008;100(10):563-75.
36. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):472-92.
37. Billon N, Iannarelli P, Monteiro MC, Glavieux-Pardanaud C, Richardson WD, Kessar N, et al. The generation of adipocytes by the neural crest. *Development.* 2007;134(12):2283-92.
38. Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, McQuaid SE, Valet P, Frayn KN, et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes.* 2014;63(11):3785-97.
39. Schleinitz D, Klötting N, Lindgren CM, Breitfeld J, Dietrich A, Schön MR, et al. Fat depot-specific mRNA expression of novel loci associated with waist-hip ratio. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(1):120-5.
40. Ruth KS, Campbell PJ, Chew S, Lim EM, Hadlow N, Stuckey BG, et al. Genome-wide association study with 1000 genomes imputation identifies signals for nine sex hormone-related phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):284-90.
41. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015;518(7538):187-96.

42. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(12):885-96.
43. Sul HS. Minireview: Pref-1: role in adipogenesis and mesenchymal cell fate. *Mol Endocrinol.* 2009;23(11):1717-25.
44. Ross DA, Rao PK, Kadesch T. Dual roles for the Notch target gene Hes-1 in the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Cell Biol.* 2004;24(8):3505-13.
45. Kang Q, Song WX, Luo Q, Tang N, Luo J, Luo X, et al. A comprehensive analysis of the dual roles of BMPs in regulating adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2009;18(4):545-59.
46. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(3):235-53.
47. Spinella-Jaegle S, Rawadi G, Kawai S, Gallea S, Faucheu C, Mollat P, et al. Sonic hedgehog increases the commitment of pluripotent mesenchymal cells into the osteoblastic lineage and abolishes adipocytic differentiation. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 11):2085-94.
48. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of beta-catenin. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 3):401-13.
49. Loh NY, Neville MJ, Marinou K, Hardcastle SA, Fielding BA, Duncan EL, et al. LRP5 regulates human body fat distribution by modulating adipose progenitor biology in a dose- and depot-specific fashion. *Cell Metab.* 2015;21(2):262-72.
50. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev.* 2001;2(4):239-54.
51. Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(11):997-1002.
52. Fajas L. Adipogenesis: a cross-talk between cell proliferation and cell differentiation. *Ann Med.* 2003;35(2):79-85.
53. Karagiannides I, Thomou T, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Kypreos KE, Cartwright A, et al. Increased CUG triplet repeat-binding protein-1 predisposes to impaired adipogenesis with aging. *J Biol Chem.* 2006;281(32):23025-33.
54. Barreau C, Paillard L, Méreau A, Osborne HB. Mammalian CELF/Bruno-like RNA-binding proteins: molecular characteristics and biological functions. *Biochimie.* 2006;88(5):515-25.
55. Fajas L, Schoonjans K, Gelman L, Kim JB, Najib J, Martin G, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism. *Mol Cell Biol.* 1999;19(8):5495-503.
56. Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:175-99.
57. VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34.
58. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4206-10.
59. Moreno MJ, Martínez JA. [Adipose tissue: a storage and secretory organ]. *An Sist Sanit Navar.* 2002;25 Suppl 1:29-39.
60. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. [Adipocitokines, adipose tissue and its relationship with immune system cells]. *Gac Med Mex.* 2005;141(6):505-12.
61. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847-50.

62. Votruba SB, Jensen MD. Sex differences in abdominal, gluteal, and thigh LPL activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(6):E1823-8.
63. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab.* 2008;7(5):410-20.
64. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646-53.
65. Friedl KE. Waist circumference threshold values for type 2 diabetes risk. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):761-9.
66. Qiao Q, Nyamdorj R. The optimal cutoff values and their performance of waist circumference and waist-to-hip ratio for diagnosing type II diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):23-9.
67. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010;23(2):247-69.
68. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(6):579-87.
69. O'Rahilly S, Farooqi IS. Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. *Diabetes.* 2008;57(11):2905-10.
70. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, Selby JV. Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res.* 1998;6(6):383-92.
71. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet.* 2010;42(11):949-60.
72. González-Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, Padilla López CA, García García I. [Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans]. *An Sist Sanit Navar.* 2012;35(2):285-93.
73. Kasper DLe, Hauser SLe, Jameson JLe, Fauci ASe, Longo DLe, Loscalzo Je, et al. *Harrison's principles of internal medicine. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, Stephen L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Anthony S. Fauci, MD, Dan L. Longo, MD, Joseph Loscalzo, MD, PhD. ed.*
74. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1337-44.
75. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(4):619-28.
76. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S83-92.
77. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010;31(6):817-44.
78. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev.* 2004;5(4):197-216.
79. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr.* 2008;99(5):931-40.
80. Wade GN, Gray JM. Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav.* 1979;22(3):583-93.

81. Meli R, Pacilio M, Raso GM, Esposito E, Coppola A, Nasti A, et al. Estrogen and raloxifene modulate leptin and its receptor in hypothalamus and adipose tissue from ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2004;145(7):3115-21.
82. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase--possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(1 Pt 1):101-7.
83. Garrido P, Morán J, Alonso A, González S, González C. 17 β -estradiol activates glucose uptake via GLUT4 translocation and PI3K/Akt signaling pathway in MCF-7 cells. *Endocrinology*. 2013;154(6):1979-89.
84. Pedersen SB, Bruun JM, Hube F, Kristensen K, Hauner H, Richelsen B. Demonstration of estrogen receptor subtypes alpha and beta in human adipose tissue: influences of adipose cell differentiation and fat depot localization. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;182(1):27-37.
85. Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(9):1020-7.
86. Gavin KM, Cooper EE, Hickner RC. Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women. *Metabolism*. 2013;62(8):1180-8.
87. Bourdeau V, Deschênes J, Métivier R, Nagai Y, Nguyen D, Bretschneider N, et al. Genome-wide identification of high-affinity estrogen response elements in human and mouse. *Mol Endocrinol*. 2004;18(6):1411-27.
88. Kampa M, Pelekanou V, Notas G, Stathopoulos EN, Castanas E. The estrogen receptor: two or more molecules, multiple variants, diverse localizations, signaling and functions. Are we undergoing a paradigm-shift as regards their significance in breast cancer? *Hormones (Athens)*. 2013;12(1):69-85.
89. Lacasa D, Le Liepvre X, Ferre P, Dugail I. Progesterone stimulates adipocyte determination and differentiation 1/sterol regulatory element-binding protein 1c gene expression. potential mechanism for the lipogenic effect of progesterone in adipose tissue. *J Biol Chem*. 2001;276(15):11512-6.
90. Zerradi M, Dereumetz J, Boulet MM, Tchernof A. Androgens, body fat Distribution and Adipogenesis. *Curr Obes Rep*. 2014;3(4):396-403.
91. Wang Y, Yan C, Liu L, Wang W, Du H, Fan W, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 shRNA ameliorates glucocorticoid-induced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(1):E84-95.
92. Obregon MJ. Adipose tissues and thyroid hormones. *Front Physiol*. 2014;5:479.
93. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4(6):499-502.
94. McQuillan GM, McLean JE, Chiappa M, Corporation H, Lukacs SL. National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2014. *Vital Health Stat 2*. 2015(170):1-14.
95. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):377-92.
96. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem*. 2014;60(1):44-52.
97. Millward DJ, Truby H, Fox KR, Livingstone MB, Macdonald IA, Tohill P. Sex differences in the composition of weight gain and loss in overweight and obese adults. *Br J Nutr*. 2014;111(5):933-43.
98. Law J, Bloor I, Budge H, Symonds ME. The influence of sex steroids on adipose tissue growth and function. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;19(1):13-24.

99. Michaud A, Boulet MM, Veilleux A, Noël S, Paris G, Tchernof A. Abdominal subcutaneous and omental adipocyte morphology and its relation to gene expression, lipolysis and adipocytokine levels in women. *Metabolism*. 2014;63(3):372-81.
100. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev*. 2006;14(6):286-91.
101. Rebuffé-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism*. 1989;38(5):453-8.
102. Kaaja RJ. Metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int*. 2008;14(1):21-5.
103. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, De Marchi M, Todesco T, Robbi R, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(7):495-504.
104. Anderson LA, McTernan PG, Barnett AH, Kumar S. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):5045-51.
105. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*. 1991;151(1):97-102.
106. Livaudais JC, Lacroix A, Chlebowski RT, Li CI, Habel LA, Simon MS, et al. Racial/ethnic differences in use and duration of adjuvant hormonal therapy for breast cancer in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(3):365-73.
107. Caso G, McNurlan MA, Mileva I, Zemlyak A, Mynarcik DC, Gelato MC. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. *Metabolism*. 2013;62(3):337-40.
108. Cartwright MJ, Tchkonja T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol*. 2007;42(6):463-71.
109. Kirkland JL, Hollenberg CH, Gillon WS. Age, anatomic site, and the replication and differentiation of adipocyte precursors. *Am J Physiol*. 1990;258(2 Pt 1):C206-10.
110. Karagiannides I, Tchkonja T, Dobson DE, Steppan CM, Cummins P, Chan G, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(6):R1772-80.
111. Timchenko LT, Salisbury E, Wang GL, Nguyen H, Albrecht JH, Hershey JW, et al. Age-specific CUGBP1-eIF2 complex increases translation of CCAAT/enhancer-binding protein beta in old liver. *J Biol Chem*. 2006;281(43):32806-19.
112. Timchenko NA, Welm AL, Lu X, Timchenko LT. CUG repeat binding protein (CUGBP1) interacts with the 5' region of C/EBPbeta mRNA and regulates translation of C/EBPbeta isoforms. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(22):4517-25.
113. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in humans: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):991S-7S.
114. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
115. Schubring C, Prohaska F, Prohaska A, Englaro P, Blum W, Siebler T, et al. Leptin concentrations in maternal serum and amniotic fluid during the second trimester: differential relation to fetal gender and maternal morphometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;86(2):151-7.
116. Fajas L, Fruchart JC, Auwerx J. Transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Cell Biol*. 1998;10(2):165-73.
117. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, et al. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*. 2013;34(3):377-412.
118. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):E567-84.

119. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):93-100.
120. Zhou W, Tian Y, Gong H, Guo S, Luo C. Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(8):961-71.
121. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(3):137-50.
122. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(3):377-93.
123. Stattin P, Söderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1341-5.
124. García-Robles MJ, Segura-Ortega JE, Fafutis-Morris M. The biology of leptin and its implications in breast cancer: a general view. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(12):717-27.
125. Song CH, Liao J, Deng ZH, Zhang JY, Xue H, Li YM, et al. Is leptin a predictive factor in patients with lung cancer? *Clin Biochem.* 2014;47(3):230-2.
126. Faulkner LD, Dowling AR, Stuart RC, Nillni EA, Hill JW. Reduced melanocortin production causes sexual dysfunction in male mice with POMC neuronal insulin and leptin insensitivity. *Endocrinology.* 2015;156(4):1372-85.
127. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S13-8.
128. Lazra Y, Falach A, Frenkel L, Rozenberg K, Sampson S, Rosenzweig T. Autocrine/paracrine function of globular adiponectin: inhibition of lipid metabolism and inflammatory response in 3T3-L1 adipocytes. *J Cell Biochem.* 2015;116(5):754-66.
129. Zaidi SI, Shirwany TA. RELATIONSHIP OF SERUM RESISTIN WITH INSULIN RESISTANCE AND OBESITY. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(3):552-5.
130. Fatima SS, Butt Z, Bader N, Pathan AZ, Hussain S, Iqbal NT. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(5):507-12.
131. De la Chesnaye E, Manuel-Apolinar L, Zarate A, Damasio L, Espino N, Revilla-Monsalve MC, et al. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2853-9.
132. Yoo HJ, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, Choi HY, Hwang TG, et al. Association of glypican-4 with body fat distribution, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2897-901.
133. Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. [Omentin: Role in insulin resistance, inflammation and cardiovascular protection]. *Arch Cardiol Mex.* 2015.
134. Carstensen M, Herder C, Kempf K, Erlund I, Martin S, Koenig W, et al. Sfrp5 correlates with insulin resistance and oxidative stress. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(4):350-7.
135. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci.* 2014;20(5):299-306.
136. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology.* 2008;109(1):137-48.
137. Stefan N, Schick F, Häring HU. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2236-7.
138. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E141-5.
139. Filus A, Zdrojewicz Z. [Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) - structure and the role in the human body]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2015;20(4):161-9.

140. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001;50(12):1499-504.
141. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77.
142. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev*. 2013;34(4):463-500.
143. Martin ML, Jensen MD. Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity. *J Clin Invest*. 1991;88(2):609-13.
144. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-27.
145. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988-92.
146. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-82.
147. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008;3(5):545-56.
148. Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL, et al. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia*. 2011;54(10):2515-24.
149. Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(2):103-11.
150. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2859-65.
151. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr Diab Rep*. 2006;6(3):177-81.
152. Amati F, Dubé JJ, Alvarez-Carnero E, Edreira MM, Chomentowski P, Coen PM, et al. Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: another paradox in endurance-trained athletes? *Diabetes*. 2011;60(10):2588-97.
153. Yamaguchi K, Nishimura T, Ishiba H, Seko Y, Okajima A, Fujii H, et al. Blockade of interleukin 6 signalling ameliorates systemic insulin resistance through upregulation of glucose uptake in skeletal muscle and improves hepatic steatosis in high-fat diet fed mice. *Liver Int*. 2015;35(2):550-61.
154. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2006;52(3):405-13.
155. Zhang Y, Chen Y, Cheng J, Guo Z, Lu Y, Tian B. DPP IV inhibitor suppresses STZ-induced islets injury dependent on activation of the IGFR/Akt/mTOR signaling pathways by GLP-1 in monkeys. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456(1):139-44.
156. Trepanowski JF, Mey J, Varady KA. Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(5):734-41.
157. Zhang XM, Guo L, Chi MH, Sun HM, Chen XW. Identification of active miRNA and transcription factor regulatory pathways in human obesity-related inflammation. *BMC Bioinformatics*. 2015;16:76.
158. Peng Y, Yu S, Li H, Xiang H, Peng J, Jiang S. MicroRNAs: emerging roles in adipogenesis and obesity. *Cell Signal*. 2014;26(9):1888-96.
159. Rosell M, Jones MC, Parker MG. Role of nuclear receptor corepressor RIP140 in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(8):919-28.
160. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.

161. Krebs M, Krssak M, Nowotny P, Weghuber D, Gruber S, Mlynarik V, et al. Free fatty acids inhibit the glucose-stimulated increase of intramuscular glucose-6-phosphate concentration in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2153-60.
162. Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Curr Biol.* 2004;14(18):1650-6.
163. Um SH, Frigerio F, Watanabe M, Picard F, Joaquin M, Sticker M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature.* 2004;431(7005):200-5.
164. Rodrigues MH, Bruno AS, Nahas-Neto J, Santos ME, Nahas EA. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(5):325-9.
165. Buqué X, Aspichueta P, Ochoa B. [Molecular basis of obesity-related hepatic steatosis]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(9):565-78.
166. Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(8):837-58.
167. Rodríguez-Ortiz D, Reyes-Pérez A, León P, Sánchez H, Mosti M, Aguilar-Salinas CA, et al. Assessment of two different diagnostic guidelines criteria (National Cholesterol Education Adult Treatment Panel III [ATP III] and International Diabetes Federation [IDF]) for the evaluation of metabolic syndrome remission in a longitudinal cohort of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery.* 2016;159(4):1121-8.
168. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(3):136-43.
169. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546-56.
170. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1319-26.
171. Cortón M, Botella-Carretero JL, López JA, Camafeita E, San Millán JL, Escobar-Morreale HF, et al. Proteomic analysis of human omental adipose tissue in the polycystic ovary syndrome using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Hum Reprod.* 2008;23(3):651-61.
172. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
173. Fisher DZ, Chaudhary N, Blobel G. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(17):6450-4.
174. McKeon FD, Kirschner MW, Caput D. Homologies in both primary and secondary structure between nuclear envelope and intermediate filament proteins. *Nature.* 1986;319(6053):463-8.
175. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene (LMNB1) encoding nuclear lamin B1. *Genomics.* 1995;27(2):230-6.
176. Biamonti G, Giacca M, Perini G, Contreas G, Zentilin L, Weighardt F, et al. The gene for a novel human lamin maps at a highly transcribed locus of chromosome 19 which replicates at the onset of S-phase. *Mol Cell Biol.* 1992;12(8):3499-506.
177. Broers JL, Machiels BM, Kuijpers HJ, Smedts F, van den Kieboom R, Raymond Y, et al. A- and B-type lamins are differentially expressed in normal human tissues. *Histochem Cell Biol.* 1997;107(6):505-17.
178. Furukawa K, Hotta Y. cDNA cloning of a germ cell specific lamin B3 from mouse spermatocytes and analysis of its function by ectopic expression in somatic cells. *EMBO J.* 1993;12(1):97-106.

179. Lin F, Worman HJ. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem.* 1993;268(22):16321-6.
180. Jung HJ, Coffinier C, Choe Y, Beigneux AP, Davies BS, Yang SH, et al. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(7):E423-31.
181. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol.* 1998;122(1-2):42-66.
182. Dhe-Paganon S, Werner ED, Chi YI, Shoelson SE. Structure of the globular tail of nuclear lamin. *J Biol Chem.* 2002;277(20):17381-4.
183. Krimm I, Ostlund C, Gilquin B, Couprie J, Hossenlopp P, Mornon JP, et al. The Ig-like structure of the C-terminal domain of lamin A/C, mutated in muscular dystrophies, cardiomyopathy, and partial lipodystrophy. *Structure.* 2002;10(6):811-23.
184. Stierlé V, Couprie J, Ostlund C, Krimm I, Zinn-Justin S, Hossenlopp P, et al. The carboxyl-terminal region common to lamins A and C contains a DNA binding domain. *Biochemistry.* 2003;42(17):4819-28.
185. Frangioni JV, Neel BG. Use of a general purpose mammalian expression vector for studying intracellular protein targeting: identification of critical residues in the nuclear lamin A/C nuclear localization signal. *J Cell Sci.* 1993;105 (Pt 2):481-8.
186. Loewinger L, McKeon F. Mutations in the nuclear lamin proteins resulting in their aberrant assembly in the cytoplasm. *EMBO J.* 1988;7(8):2301-9.
187. Gruenbaum Y, Medalia O. Lamins: the structure and protein complexes. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;32:7-12.
188. Corrigan DP, Kuszczak D, Rusinol AE, Thewke DP, Hrycyna CA, Michaelis S, et al. Prelamin A endoproteolytic processing in vitro by recombinant Zmpste24. *Biochem J.* 2005;387(Pt 1):129-38.
189. Dai Q, Choy E, Chiu V, Romano J, Slivka SR, Steitz SA, et al. Mammalian prenylcysteine carboxyl methyltransferase is in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem.* 1998;273(24):15030-4.
190. Weber K, Plessmann U, Traub P. Maturation of nuclear lamin A involves a specific carboxy-terminal trimming, which removes the polyisoprenylation site from the precursor; implications for the structure of the nuclear lamina. *FEBS Lett.* 1989;257(2):411-4.
191. Davies BS, Coffinier C, Yang SH, Barnes RH, Jung HJ, Young SG, et al. Investigating the purpose of prelamin A processing. *Nucleus.* 2011;2(1):4-9.
192. Broers JL, Ramaekers FC, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol Rev.* 2006;86(3):967-1008.
193. Maraldi NM, Capanni C, Cenni V, Fini M, Lattanzi G. Laminopathies and lamin-associated signaling pathways. *J Cell Biochem.* 2011;112(4):979-92.
194. Osmanagic-Myers S, Dechat T, Foisner R. Lamins at the crossroads of mechanosignaling. *Genes Dev.* 2015;29(3):225-37.
195. Gruenbaum Y, Foisner R. Lamins: nuclear intermediate filament proteins with fundamental functions in nuclear mechanics and genome regulation. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:131-64.
196. Moiseeva O, Lessard F, Acevedo-Aquino M, Vernier M, Tsantrizos YS, Ferbeyre G. Mutant lamin A links prophase to a p53 independent senescence program. *Cell Cycle.* 2015;14(15):2408-21.
197. Bogdanova MA, Gudkova Ala, Zabirnik AS, Ignat'eva EV, Dmitrieva RI, Smolina NA, et al. [Nuclear lamins regulate osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells]. *Tsitologija.* 2014;56(4):260-7.
198. Shahzidi S, Brech A, Sioud M, Li X, Suo Z, Nesland JM, et al. Lamin A/C cleavage by caspase-6 activation is crucial for apoptotic induction by photodynamic therapy with hexaminolevulinate in human B-cell lymphoma cells. *Cancer Lett.* 2013;339(1):25-32.

199. Redwood AB, Gonzalez-Suarez I, Gonzalo S. Regulating the levels of key factors in cell cycle and DNA repair: new pathways revealed by lamins. *Cell Cycle*. 2011;10(21):3652-7.
200. Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev*. 2008;22(7):832-53.
201. Vigouroux C, Auclair M, Dubosclard E, Pouchelet M, Capeau J, Courvalin JC, et al. Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 24):4459-68.
202. Gotzmann J, Foisner R. A-type lamin complexes and regenerative potential: a step towards understanding laminopathic diseases? *Histochem Cell Biol*. 2006;125(1-2):33-41.
203. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Geneviève D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet*. 2004;13(20):2493-503.
204. Liu B, Wang J, Chan KM, Tjia WM, Deng W, Guan X, et al. Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nat Med*. 2005;11(7):780-5.
205. Kabachinski G, Schwartz TU. The nuclear pore complex--structure and function at a glance. *J Cell Sci*. 2015;128(3):423-9.
206. Frock RL, Kudlow BA, Evans AM, Jameson SA, Hauschka SD, Kennedy BK. Lamin A/C and emerin are critical for skeletal muscle satellite cell differentiation. *Genes Dev*. 2006;20(4):486-500.
207. Kondé E, Bourgeois B, Tellier-Lebegue C, Wu W, Pérez J, Caputo S, et al. Structural analysis of the Smad2-MAN1 interaction that regulates transforming growth factor- β signaling at the inner nuclear membrane. *Biochemistry*. 2010;49(37):8020-32.
208. Markiewicz E, Dechat T, Foisner R, Quinlan RA, Hutchison CJ. Lamin A/C binding protein LAP2 α is required for nuclear anchorage of retinoblastoma protein. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4401-13.
209. Harris CA, Andryuk PJ, Cline SW, Mathew S, Siekierka JJ, Goldstein G. Structure and mapping of the human thymopoietin (TMPO) gene and relationship of human TMPO beta to rat lamin-associated polypeptide 2. *Genomics*. 1995;28(2):198-205.
210. Nery FC, Zeng J, Niland BP, Hewett J, Farley J, Irimia D, et al. TorsinA binds the KASH domain of nesprins and participates in linkage between nuclear envelope and cytoskeleton. *J Cell Sci*. 2008;121(Pt 20):3476-86.
211. Bertrand AT, Chikhaoui K, Ben Yaou R, Bonne G. [Laminopathies: one gene, several diseases]. *Biol Aujourdhui*. 2011;205(3):147-62.
212. Davies BS, Barnes RH, Tu Y, Ren S, Andres DA, Spielmann HP, et al. An accumulation of non-farnesylated prelamin A causes cardiomyopathy but not progeria. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2682-94.
213. Garg A, Vinaitheerthan M, Weatherall PT, Bowcock AM. 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.
214. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, et al. 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):1958-62.
215. Scharner J, Gnocchi VF, Ellis JA, Zammit PS. Genotype-phenotype correlations in laminopathies: how does fate translate? *Biochem Soc Trans*. 2010;38(Pt 1):257-62.
216. Gonzalez-Suarez I, Gonzalo S. Nurturing the genome: A-type lamins preserve genomic stability. *Nucleus*. 2010;1(2):129-35.
217. Muralikrishna B, Dhawan J, Rangaraj N, Parnaik VK. Distinct changes in intranuclear lamin A/C organization during myoblast differentiation. *J Cell Sci*. 2001;114(Pt 22):4001-11.

218. Candelario J, Borrego S, Reddy S, Comai L. Accumulation of distinct prelamin A variants in human diploid fibroblasts differentially affects cell homeostasis. *Exp Cell Res*. 2011;317(3):319-29.
219. Varela I, Cadiñanos J, Pendás AM, Gutiérrez-Fernández A, Folgueras AR, Sánchez LM, et al. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature*. 2005;437(7058):564-8.
220. Houben F, De Vos WH, Krapels IP, Coorens M, Kierkels GJ, Kamps MA, et al. Cytoplasmic localization of PML particles in laminopathies. *Histochem Cell Biol*. 2013;139(1):119-34.
221. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1367-76.
222. Gersak K, Strgulc M, Gorjup V, Dolenc-Strazar Z, Jurcic V, Penny DJ, et al. Dilated cardiomyopathy and ovarian dysgenesis in a patient with Malouf syndrome: a case report. *Mol Med Rep*. 2013;8(5):1311-4.
223. McPherson E, Turner L, Zador I, Reynolds K, Macgregor D, Giampietro PF. Ovarian failure and dilated cardiomyopathy due to a novel lamin mutation. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(4):567-72.
224. Tesson F, Saj M, Uvaize MM, Nicolas H, Płoski R, Bilińska Z. Lamin A/C mutations in dilated cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2014;21(4):331-42.
225. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*. 2002;70(3):726-36.
226. Magré J, Delépine M, Khallouf E, Gedde-Dahl T, Van Maldergem L, Sobel E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*. 2001;28(4):365-70.
227. Lundin C, Nordström R, Wagner K, Windpassinger C, Andersson H, von Heijne G, et al. Membrane topology of the human seipin protein. *FEBS Lett*. 2006;580(9):2281-4.
228. Sim MF, Talukder MU, Dennis RJ, Edwardson JM, Rochford JJ. Analyzing the functions and structure of the human lipodystrophy protein seipin. *Methods Enzymol*. 2014;537:161-75.
229. Ito D, Fujisawa T, Iida H, Suzuki N. Characterization of seipin/BSCL2, a protein associated with spastic paraplegia 17. *Neurobiol Dis*. 2008;31(2):266-77.
230. Payne VA, Grimsey N, Tuthill A, Virtue S, Gray SL, Dalla Nora E, et al. The human lipodystrophy gene BSCL2/seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. *Diabetes*. 2008;57(8):2055-60.
231. Chen W, Yechoor VK, Chang BH, Li MV, March KL, Chan L. The human lipodystrophy gene product Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2/seipin plays a key role in adipocyte differentiation. *Endocrinology*. 2009;150(10):4552-61.
232. Guillén-Navarro E, Sánchez-Iglesias S, Domingo-Jiménez R, Victoria B, Ruiz-Riquelme A, Rábano A, et al. A new seipin-associated neurodegenerative syndrome. *J Med Genet*. 2013;50(6):401-9.
233. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4840-7.
234. Fei W, Shui G, Gaeta B, Du X, Kuerschner L, Li P, et al. Fld1p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. *J Cell Biol*. 2008;180(3):473-82.
235. Szymanski KM, Binns D, Bartz R, Grishin NV, Li WP, Agarwal AK, et al. The lipodystrophy protein seipin is found at endoplasmic reticulum lipid droplet junctions and is important for droplet morphology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(52):20890-5.
236. Boutet E, El Mourabit H, Prot M, Nemani M, Khallouf E, Colard O, et al. Seipin deficiency alters fatty acid Delta9 desaturation and lipid droplet formation in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Biochimie*. 2009;91(6):796-803.

237. Fei W, Du X, Yang H. Seipin, adipogenesis and lipid droplets. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(6):204-10.
238. Wei S, Soh SL, Qiu W, Yang W, Seah CJ, Guo J, et al. Seipin regulates excitatory synaptic transmission in cortical neurons. *J Neurochem.* 2013;124(4):478-89.
239. Jiang M, Gao M, Wu C, He H, Guo X, Zhou Z, et al. Lack of testicular seipin causes teratozoospermia syndrome in men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(19):7054-9.
240. Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Hörl G, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(3):271-6.
241. Yang W, Thein S, Guo X, Xu F, Venkatesh B, Sugii S, et al. Seipin differentially regulates lipogenesis and adipogenesis through a conserved core sequence and an evolutionarily acquired C-terminus. *Biochem J.* 2013;452(1):37-44.
242. Yang W, Thein S, Wang X, Bi X, Ericksen RE, Xu F, et al. BSCL2/seipin regulates adipogenesis through actin cytoskeleton remodelling. *Hum Mol Genet.* 2014;23(2):502-13.
243. Talukder MM, Sim MF, O'Rahilly S, Edwardson JM, Rochford JJ. Seipin oligomers can interact directly with AGPAT2 and lipin 1, physically scaffolding critical regulators of adipogenesis. *Mol Metab.* 2015;4(3):199-209.
244. Wei S, Soh SL, Xia J, Ong WY, Pang ZP, Han W. Motor neuropathy-associated mutation impairs Seipin functions in neurotransmission. *J Neurochem.* 2014;129(2):328-38.
245. Hölttä-Vuori M, Salo VT, Ohsaki Y, Suster ML, Ikonen E. Alleviation of seipinopathy-related ER stress by triglyceride storage. *Hum Mol Genet.* 2013;22(6):1157-66.
246. Alaei MR, Talebi S, Ghofrani M, Taghizadeh M, Keramatipour M. Whole Exome Sequencing Reveals a BSCL2 Mutation Causing Progressive Encephalopathy with Lipodystrophy (PELD) in an Iranian Pediatric Patient. *Iran Biomed J.* 2016.
247. Araújo-Vilar d, Ruiz-Riquelme A, Sánchez-Iglesias S, Requena J. Further molecular characterization of a novel neurodegenerative syndrome associated to a mutation in the Seipin/BSCL2 gene. 16th European Congress of Endocrinology 2014 3–7 May 2014, Wrocław, Poland, Endocrine Abstracts, May 2014 Volume 35 ISSN 1479-6848 (online).
248. Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr.* 1989;119(12):1880-92.
249. Artwohl M, Roden M, Waldhäusl W, Freudenthaler A, Baumgartner-Parzer SM. Free fatty acids trigger apoptosis and inhibit cell cycle progression in human vascular endothelial cells. *FASEB J.* 2004;18(1):146-8.
250. Kurat CF, Wolinski H, Petschnigg J, Kaluarachchi S, Andrews B, Natter K, et al. Cdk1/Cdc28-dependent activation of the major triacylglycerol lipase Tgl4 in yeast links lipolysis to cell-cycle progression. *Mol Cell.* 2009;33(1):53-63.
251. Sánchez-Iglesias S, Unruh-Pinheiro A, Guillín-Amarelle C, González-Méndez B, Ruiz-Riquelme A, Rodríguez-Cañete BL, et al. Skipped BSCL2 Transcript in Celia's Encephalopathy (PELD): New Insights on Fatty Acids Involvement, Senescence and Adipogenesis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158874.
252. Baril JG, Junod P, Leblanc R, Dion H, Therrien R, Laplante F, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(4):233-43.
253. Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2000;9(1):109-12.
254. Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):408-11.

255. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-3.
256. George S, Rochford JJ, Wolfrum C, Gray SL, Schinner S, Wilson JC, et al. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science*. 2004;304(5675):1325-8.
257. Tan K, Kimber WA, Luan J, Soos MA, Semple RK, Wareham NJ, et al. Analysis of genetic variation in Akt2/PKB-beta in severe insulin resistance, lipodystrophy, type 2 diabetes, and related metabolic phenotypes. *Diabetes*. 2007;56(3):714-9.
258. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A. Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1819-24.
259. Dunnigan MG, Cochrane MA, Kelly A, Scott JW. Familial lipoatrophic diabetes with dominant transmission. A new syndrome. *Q J Med*. 1974;43(169):33-48.
260. Köbberling J, Willms B, Kattermann R, Creutzfeldt W. Lipodystrophy of the extremities. A dominantly inherited syndrome associated with lipatrophic diabetes. *Humangenetik*. 1975;29(2):111-20.
261. Köbberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet*. 1986;23(2):120-7.
262. Jackson SN, Howlett TA, McNally PG, O'Rahilly S, Trembath RC. Dunnigan-Kobberling syndrome: an autosomal dominant form of partial lipodystrophy. *QJM*. 1997;90(1):27-36.
263. LAWRENCE RD. Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipaemia, and other metabolic disturbances; a case throwing new light on the action of insulin. (concluded). *Lancet*. 1946;1(6404):773.
264. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(2):129-46.
265. Lebastchi J, Ajluni N, Neidert A, Oral EA. A Report of Three Cases With Acquired Generalized Lipodystrophy With Distinct Autoimmune Conditions Treated With Metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3967-70.
266. Chan JL, Oral EA. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy. *Endocr Pract*. 2010;16(2):310-23.
267. Pope E, Janson A, Khambalia A, Feldman B. Childhood acquired lipodystrophy: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):947-50.
268. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl*. 1996;413:2-28.
269. KEIZER DP. [Three cases of lipodystrophia progressive, Barraquer's, Ferré's and Simons' disease]. *Arch Fr Pediatr*. 1953;10(3):283-6.
270. Coates V. A Case of Progressive Lipodystrophia in a Boy aged 7½ Years. *Proc R Soc Med*. 1924;17(Sect Study Dis Child):35-7.
271. Payapvipapong K, Niumpradit N, Nakakes A, Buranawuti K. A rare case of acquired partial lipodystrophy (Barraquer-Simons syndrome) with localized scleroderma. *Int J Dermatol*. 2014;53(1):82-4.
272. Simsek-Kiper PO, Roach E, Utine GE, Boduroglu K. Barraquer-Simons syndrome: a rare clinical entity. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1756-60.
273. Fidder AR, van der Deure H, Westra DW. [Partial lipodystrophy: a spot diagnosis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2015;159:A8872.
274. Power DA, Ng YC, Simpson JG. Familial incidence of C3 nephritic factor, partial lipodystrophy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Q J Med*. 1990;75(276):387-98.

275. Yamada A, Ohi H, Okano K, Watanabe S, Seki M, Hatano M, et al. Production of C3 nephritic factor by cultured lymphocytes derived from a patient with partial lipodystrophy. *J Clin Lab Immunol.* 1988;27(1):35-7.
276. Levy Y, George J, Yona E, Shoenfeld Y. Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon. *Immunol Res.* 1998;18(1):55-60.
277. Lana LG, Junqueira DR, Perini E, Menezes de Pádua C. Lipodystrophy among patients with HIV infection on antiretroviral therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004088.
278. Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4845-56.
279. Behrens GM. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1721-2; author reply -2.
280. Viladés C, Escoté X, López-Dupla M, Martínez E, Domingo P, Asensi V, et al. Involvement of the LPS-LPB-CD14-MD2-TLR4 inflammation pathway in HIV-1/HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1653-9.
281. Egaña-Gorroño L, Martínez E, Pérez I, Escribà T, Domingo P, Gatell JM, et al. Contribution of genetic background and antiretroviral therapy to body fat changes in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3076-84.
282. Sension M, Deckx H. Lipid metabolism and lipodystrophy in HIV-1-infected patients: the role played by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev.* 2015;17(1):21-36.
283. Miralles Alvarez C. [Are all analogue combinations equal?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 8:38-44.
284. Tien PC, Bacchetti P, Gripshover B, Overton ET, Rimland D, Kotler D, et al. Association between hepatitis C virus coinfection and regional adipose tissue volume in HIV-infected men and women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(1):60-5.
285. Grigem S, Fischer-Posovszky P, Debatin KM, Loizon E, Vidal H, Wabitsch M. The effect of the HIV protease inhibitor ritonavir on proliferation, differentiation, lipogenesis, gene expression and apoptosis of human preadipocytes and adipocytes. *Horm Metab Res.* 2005;37(10):602-9.
286. Patni N, Alves C, von Schnurbein J, Wabitsch M, Tannin G, Rakheja D, et al. A Novel Syndrome of Generalized Lipodystrophy Associated With Pilocytic Astrocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3603-6.
287. Wei C, Thyagarajan MS, Hunt LP, Shield JP, Stevens MC, Crowne EC. Reduced insulin sensitivity in childhood survivors of haematopoietic stem cell transplantation is associated with lipodystrophic and sarcopenic phenotypes. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(11):1992-9.
288. Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Goto H, Kigasawa H. Abnormal adipose tissue distribution with unfavorable metabolic profile in five children following hematopoietic stem cell transplantation: a new etiology for acquired partial lipodystrophy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2013;22(4):53-64.
289. Garg A, Wilson R, Barnes R, Arioglu E, Zaidi Z, Gurakan F, et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3390-4.
290. Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002;31(1):21-3.
291. Ebihara K, Kusakabe T, Masuzaki H, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, et al. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2360-4.
292. Leung DW. The structure and functions of human lysophosphatidic acid acyltransferases. *Front Biosci.* 2001;6:D944-53.

293. Yamashita A, Hayashi Y, Matsumoto N, Nemoto-Sasaki Y, Oka S, Tanikawa T, et al. Glycerophosphate/Acylglycerophosphate acyltransferases. *Biology (Basel)*. 2014;3(4):801-30.
294. Garg A, Agarwal AK. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(6):507-13.
295. Garg A, Chandalia M, Vuitich F. Severe islet amyloidosis in congenital generalized lipodystrophy. *Diabetes Care*. 1996;19(1):28-31.
296. Lupsa BC, Sachdev V, Lungu AO, Rosing DR, Gorden P. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):245-50.
297. Boscher C, Nabi IR. Caveolin-1: role in cell signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2012;729:29-50.
298. Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, Goto K, Tominaga K, Mitsuhashi S, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2623-33.
299. Jelani M, Ahmed S, Almramhi MM, Mohamoud HS, Bakur K, Anshasi W, et al. Novel nonsense mutation in the PTRF gene underlies congenital generalized lipodystrophy in a consanguineous Saudi family. *Eur J Med Genet*. 2015;58(4):216-21.
300. Low JY, Nicholson HD. Emerging role of polymerase-1 and transcript release factor (PTRF/ Cavin-1) in health and disease. *Cell Tissue Res*. 2014;357(3):505-13.
301. Aboulaich N, Ortegren U, Vener AV, Strålfors P. Association and insulin regulated translocation of hormone-sensitive lipase with PTRF. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350(3):657-61.
302. Rajab A, Straub V, McCann LJ, Seelow D, Varon R, Barresi R, et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet*. 2010;6(3):e1000874.
303. Dymont DA, Gibson WT, Huang L, Bassyouni H, Hegele RA, Innes AM. Biallelic mutations at PPARG cause a congenital, generalized lipodystrophy similar to the Berardinelli-Seip syndrome. *Eur J Med Genet*. 2014;57(9):524-6.
304. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet*. 2000;24(2):153-6.
305. Peters JM, Barnes R, Bennett L, Gitomer WM, Bowcock AM, Garg A. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nat Genet*. 1998;18(3):292-5.
306. Le Dour C, Schneebeli S, Bakiri F, Darcel F, Jacquemont ML, Maubert MA, et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E856-62.
307. Araújo-Vilar D, Victoria B, González-Méndez B, Barreiro F, Fernández-Rodríguez B, Cereijo R, et al. Histological and molecular features of lipomatous and nonlipomatous adipose tissue in familial partial lipodystrophy caused by LMNA mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):816-24.
308. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):1776-82.
309. Panikkath R, Panikkath D, Sanchez-Iglesias S, Araujo-Vilar D, Lado-Abeal J. An Uncommon Association of Familial Partial Lipodystrophy, Dilated Cardiomyopathy, and Conduction System Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016 Jul 15;4(3):2324709616658495. doi: 10.1177/2324709616658495..
310. Araújo-Vilar D, Loidi L, Domínguez F, Cabezas-Cerrato J. Phenotypic gender differences in subjects with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) due to a nuclear lamin A/C R482W mutation. *Horm Metab Res*. 2003;35(1):29-35.

311. Bidault G, Garcia M, Vantyghem MC, Ducluzeau PH, Morichon R, Thiyagarajah K, et al. Lipodystrophy-linked LMNA p.R482W mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(9):2162-71.
312. Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation.* 2001;103(18):2225-9.
313. Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2223-9.
314. 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(7):549-55.
315. Subramanyam L, Simha V, Garg A. Overlapping syndrome with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety and cardiomyopathy due to amino-terminal heterozygous missense lamin A/C mutations. *Clin Genet.* 2010;78(1):66-73.
316. Hegele RA. Phenomics, lamin A/C, and metabolic disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4566-8.
317. Dittmer TA, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biol.* 2011;12(5):222.
318. Guénantin AC, Briand N, Bidault G, Afonso P, Béréziat V, Vazier C, et al. Nuclear envelope-related lipodystrophies. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:148-57.
319. Lloyd DJ, Trembath RC, Shackleton S. A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies. *Hum Mol Genet.* 2002;11(7):769-77.
320. Capanni C, Squarzone S, Cenni V, D'Apice MR, Gambineri A, Novelli G, et al. Familial partial lipodystrophy, mandibuloacral dysplasia and restrictive dermopathy feature barrier-to-autointegration factor (BAF) nuclear redistribution. *Cell Cycle.* 2012;11(19):3568-77.
321. Johnson BR, Nitta RT, Frock RL, Mounkes L, Barbie DA, Stewart CL, et al. A-type lamins regulate retinoblastoma protein function by promoting subnuclear localization and preventing proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(26):9677-82.
322. Mateos J, Landeira-Abia A, Fafián-Labora JA, Fernández-Pernas P, Lesende-Rodríguez I, Fernández-Puente P, et al. iTRAQ-based analysis of progerin expression reveals mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species accumulation and altered proteostasis. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:119.
323. Araújo-Vilar D, Lattanzi G, González-Méndez B, Costa-Freitas AT, Prieto D, Columbaro M, et al. Site-dependent differences in both prelamin A and adipogenic genes in subcutaneous adipose tissue of patients with type 2 familial partial lipodystrophy. *J Med Genet.* 2009;46(1):40-8.
324. Yiping Tu, Sofía Sánchez-Iglesias, David Araújo-Vilar, Loren G. Fong, and Stephen G. Young. LMNA missense mutations causing familial partial lipodystrophy do not lead to an accumulation of prelamin A. *Nucleus* 2016.
325. Gabriel D, Roedl D, Gordon LB, Djabali K. Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Aging Cell.* 2015;14(1):78-91.
326. Soria-Valles C, Osorio FG, Gutiérrez-Fernández A, De Los Angeles A, Bueno C, Menéndez P, et al. NF- κ B activation impairs somatic cell reprogramming in ageing. *Nat Cell Biol.* 2015;17(8):1004-13.
327. Afonso P, Auclair M, Boccarda F, Vantyghem MC, Katlama C, Capeau J, et al. LMNA mutations resulting in lipodystrophy and HIV protease inhibitors trigger vascular smooth muscle cell senescence and calcification: Role of ZMPSTE24 downregulation. *Atherosclerosis.* 2016;245:200-11.
328. Hegele RA, Cao H, Anderson CM, Hramiak IM. Heterogeneity of nuclear lamin A mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3431-5.

329. Savage DB, Soos MA, Powlson A, O'Rahilly S, McFarlane I, Halsall DJ, et al. Familial partial lipodystrophy associated with compound heterozygosity for novel mutations in the LMNA gene. *Diabetologia*. 2004;47(4):753-6.
330. Lau E, Carvalho D, Oliveira J, Fernandes S, Freitas P. Familial partial lipodystrophy type 3: a new mutation on the PPAR γ gene. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):317-20.
331. Astapova O, Leff T. PPAR γ mutations, lipodystrophy and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;20(2):63-70.
332. Lori C, Pasquo A, Montanari R, Capelli D, Consalvi V, Chiaraluce R, et al. Structural basis of the transactivation deficiency of the human PPAR γ F360L mutant associated with familial partial lipodystrophy. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2014;70(Pt 7):1965-76.
333. Campeau PM, Astapova O, Martins R, Bergeron J, Couture P, Hegele RA, et al. Clinical and molecular characterization of a severe form of partial lipodystrophy expanding the phenotype of PPAR γ deficiency. *J Lipid Res*. 2012;53(9):1968-78.
334. Visser ME, Kropman E, Kranendonk ME, Koppen A, Hamers N, Stroes ES, et al. Characterisation of non-obese diabetic patients with marked insulin resistance identifies a novel familial partial lipodystrophy-associated PPAR γ mutation (Y151C). *Diabetologia*. 2011;54(7):1639-44.
335. Jeninga EH, Gurnell M, Kalkhoven E. Functional implications of genetic variation in human PPAR γ . *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(8):380-7.
336. Lüdtke A, Buettner J, Schmidt HH, Worman HJ. New PPAR γ mutation leads to lipodystrophy and loss of protein function that is partially restored by a synthetic ligand. *J Med Genet*. 2007;44(9):e88.
337. Lüdtke A, Buettner J, Wu W, Muchir A, Schroeter A, Zinn-Justin S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C190S mutation causes partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2248-55.
338. Jeninga EH, van Beekum O, van Dijk AD, Hamers N, Hendriks-Stegeman BI, Bonvin AM, et al. Impaired peroxisome proliferator-activated receptor gamma function through mutation of a conserved salt bridge (R425C) in familial partial lipodystrophy. *Mol Endocrinol*. 2007;21(5):1049-65.
339. Monajemi H, Zhang L, Li G, Jeninga EH, Cao H, Maas M, et al. Familial partial lipodystrophy phenotype resulting from a single-base mutation in deoxyribonucleic acid-binding domain of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1606-12.
340. Hegele RA, Ur E, Ransom TP, Cao H. A frameshift mutation in peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma in familial partial lipodystrophy subtype 3 (FPLD3; MIM 604367). *Clin Genet*. 2006;70(4):360-2.
341. Francis GA, Li G, Casey R, Wang J, Cao H, Leff T, et al. Peroxisomal proliferator activated receptor-gamma deficiency in a Canadian kindred with familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3). *BMC Med Genet*. 2006;7:3.
342. Hegele RA, Cao H, Frankowski C, Mathews ST, Leff T. PPAR γ F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51(12):3586-90.
343. Al-Shali K, Cao H, Knoers N, Hermus AR, Tack CJ, Hegele RA. A single-base mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma4 promoter associated with altered in vitro expression and partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5655-60.
344. Auclair M, Vigouroux C, Boccara F, Capel E, Vigerat C, Guerci B, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ mutations responsible for lipodystrophy with severe hypertension activate the cellular renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(4):829-38.
345. Vantyghem MC, Balavoine AS, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):170-89.

346. Kozusko K, Tsang VH, Bottomley W, Cho YH, Gandotra S, Mimmack M, et al. Clinical and molecular characterization of a novel PLIN1 frameshift mutation identified in patients with familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2015;64(1):299-310.
347. Mazereeuw-Hautier J, Wilson LC, Mohammed S, Smallwood D, Shackleton S, Atherton DJ, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2007;156(6):1308-14.
348. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):8963-8.
349. Dahl KN, Scaffidi P, Islam MF, Yodh AG, Wilson KL, Misteli T. Distinct structural and mechanical properties of the nuclear lamina in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(27):10271-6.
350. Moiseeva O, Lopes-Paciencia S, Huot G, Lessard F, Ferbeyre G. Permanent farnesylation of lamin A mutants linked to progeria impairs its phosphorylation at serine 22 during interphase. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(2):366-81.
351. Wiesel N, Mattout A, Melcer S, Melamed-Book N, Herrmann H, Medalia O, et al. Laminopathic mutations interfere with the assembly, localization, and dynamics of nuclear lamins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(1):180-5.
352. Cao K, Blair CD, Faddah DA, Kieckhafer JE, Olive M, Erdos MR, et al. Progerin and telomere dysfunction collaborate to trigger cellular senescence in normal human fibroblasts. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2833-44.
353. Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006;140(23):2603-24.
354. Muchir A, Worman HJ. Signaling defects and the nuclear envelope in progeria. *Dev Cell*. 2010;19(3):355-6.
355. Meshorer E, Gruenbaum Y. Gone with the Wnt/Notch: stem cells in laminopathies, progeria, and aging. *J Cell Biol*. 2008;181(1):9-13.
356. Tivey HS, Brook AJ, Rokicki MJ, Kipling D, Davis T. p38 (MAPK) stress signalling in replicative senescence in fibroblasts from progeroid and genomic instability syndromes. *Biogerontology*. 2013;14(1):47-62.
357. Loi M, Cenni V, Duchi S, Squarzoni S, Lopez-Otin C, Foisner R, et al. Barrier-to-Autointegration Factor (BAF) involvement in prelamin A-related chromatin organization changes. *Oncotarget*. 2015.
358. Camozzi D, Capanni C, Cenni V, Mattioli E, Columbaro M, Squarzoni S, et al. Diverse lamin-dependent mechanisms interact to control chromatin dynamics. Focus on laminopathies. *Nucleus*. 2014;5(5):427-40.
359. Wang Y, Ostlund C, Worman HJ. Blocking protein farnesylation improves nuclear shape abnormalities in keratinocytes of mice expressing the prelamin A variant in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nucleus*. 2010;1(5):432-9.
360. Yang SH, Qiao X, Fong LG, Young SG. Treatment with a farnesyltransferase inhibitor improves survival in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1781(1-2):36-9.
361. Conneely KN, Capell BC, Erdos MR, Sebastiani P, Solovieff N, Swift AJ, et al. Human longevity and common variations in the LMNA gene: a meta-analysis. *Aging Cell*. 2012;11(3):475-81.
362. de la Rosa J, Freije JM, Cabanillas R, Osorio FG, Fraga MF, Fernández-García MS, et al. Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion. *Nat Commun*. 2013;4:2268.
363. Dutta AK, Danda S. Restrictive Dermopathy. *Pediatr Neonatol*. 2015.

364. Matulevičienė A, Meškienė R, Morkūnienė A, Ambrozaitytė L, Meškauskas R, Garunkštienė R, et al. Frame shift mutations of the ZMPSTE24 gene in two siblings with restrictive dermopathy. *Clin Dysmorphol*. 2016;25(1):7-11.
365. Verstraeten VL, Broers JL, van Steensel MA, Zinn-Justin S, Ramaekers FC, Steijlen PM, et al. Compound heterozygosity for mutations in LMNA causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet*. 2006;15(16):2509-22.
366. Bai S, Lozada A, Jones MC, Dietz HC, Dempsey M, Das S. Mandibuloacral Dysplasia Caused by LMNA Mutations and Uniparental Disomy. *Case Rep Genet*. 2014;2014:508231.
367. Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, D'Apice MR, et al. Atypical progeroid syndrome due to heterozygous missense LMNA mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4971-83.
368. Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. [Uncommon lipodystrophic syndromes]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(2):80-7.
369. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, Helbling-Leclerc A, D'Apice MR, Massart C, et al. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet*. 2002;71(2):426-31.
370. Simha V, Garg A. Body fat distribution and metabolic derangements in patients with familial partial lipodystrophy associated with mandibuloacral dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):776-85.
371. Ben Yaou R, Navarro C, Quijano-Roy S, Bertrand AT, Massart C, De Sandre-Giovannoli A, et al. Type B mandibuloacral dysplasia with congenital myopathy due to homozygous ZMPSTE24 missense mutation. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):647-54.
372. Cao H, Hegele RA. LMNA is mutated in Hutchinson-Gilford progeria (MIM 176670) but not in Wiedemann-Rautenstrauch progeroid syndrome (MIM 264090). *J Hum Genet*. 2003;48(5):271-4.
373. Jacquinet A, Verloes A, Callewaert B, Coremans C, Coucke P, de Paepe A, et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur J Med Genet*. 2014;57(5):230-4.
374. Cabanillas R, Cadiñanos J, Villameytide JA, Pérez M, Longo J, Richard JM, et al. Néstor-Guillermo progeria syndrome: a novel premature aging condition with early onset and chronic development caused by BANF1 mutations. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(11):2617-25.
375. Puente XS, Quesada V, Osorio FG, Cabanillas R, Cadiñanos J, Fraile JM, et al. Exome sequencing and functional analysis identifies BANF1 mutation as the cause of a hereditary progeroid syndrome. *Am J Hum Genet*. 2011;88(5):650-6.
376. Fumo G, Pau M, Patta F, Aste N, Atzori L. Leg ulcer in Werner syndrome (adult progeria): a case report. *Dermatol Online J*. 2013;19(3):6.
377. Goto M, Ishikawa Y. [Werner syndrome]. *Nihon Rinsho*. 2000;58(7):1490-5.
378. Schroeder C, Riess A, Bonin M, Bauer P, Riess O, Döbler-Neumann M, et al. PIK3R1 mutations in SHORT syndrome. *Clin Genet*. 2014;86(3):292-4.
379. Schrauwen I, Szelinger S, Siniard AL, Kurdoglu A, Corneveaux JJ, Malenica I, et al. A Frame-Shift Mutation in CAV1 Is Associated with a Severe Neonatal Progeroid and Lipodystrophy Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131797.
380. Lessel D, Hisama FM, Szakszon K, Saha B, Sanjuanelo AB, Salbert BA, et al. POLD1 Germline Mutations in Patients Initially Diagnosed with Werner Syndrome. *Hum Mutat*. 2015;36(11):1070-9.
381. Arenas-Sordo MeL, Hernández-Zamora E, Montoya-Pérez LA, Aldape-Barrios BC. Cockayne's syndrome: a case report. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(3):E236-8.
382. Valetto A, Orsini A, Bertini V, Toschi B, Bonuccelli A, Simi F, et al. Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion of chromosome 21 (21q22.13q22.3) in a patient with

- dysmorphic features, intellectual disability and severe generalized epilepsy. *Eur J Med Genet.* 2012;55(5):362-6.
383. Kanazawa N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int.* 2012;61(2):197-206.
384. Nisi G, Sisti A. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Madelung's Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(6):572.
385. Schaffer PR, Hale CS, Meehan SA, Shupack JL, Ramachandran S. Adiposis dolorosa. *Dermatol Online J.* 2014;20(12).
386. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14-24.
387. Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgrad Med.* 2015;127(5):511-6.
388. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998;21(12):2191-2.
389. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14(2):101-6.
390. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487-95.
391. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
392. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1996;19(10):1138-41.
393. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens.* 2000;18(1):83-8.
394. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. [Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population]. *Med Clin (Barc).* 2001;117(14):530-3.
395. Introduction. *Diabetes Care.* 2015;38 Suppl:S1-2.
396. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
397. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
398. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
399. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2014;127(10):912-9.
400. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:14-20.
401. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):51-64.

402. Durnin JV, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. 1967. *Br J Nutr.* 2003;89(1):147-55.
403. Casanova Román M, Rodríguez Ruiz I, Rico de Cos S, Casanova Bellido M. [Body composition analysis using bioelectrical and anthropometric parameters]. *An Pediatr (Barc).* 2004;61(1):23-31.
404. Fidanza F. Nutritional status assessment : a manual for population studies: Chapman and Hall; 1991.
405. Garcia AL, Wagner K, Hothorn T, Koebnick C, Zunft HJ, Trippo U. Improved prediction of body fat by measuring skinfold thickness, circumferences, and bone breadths. *Obes Res.* 2005;13(3):626-34.
406. Rothney MP, Brychta RJ, Schaefer EV, Chen KY, Skarulis MC. Body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry half-body scans in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(6):1281-6.
407. Jensen MD, Kanaley JA, Roust LR, O'Brien PC, Braun JS, Dunn WL, et al. Assessment of body composition with use of dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation and comparison with other methods. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):867-73.
408. Salamone LM, Fuerst T, Visser M, Kern M, Lang T, Dockrell M, et al. Measurement of fat mass using DEXA: a validation study in elderly adults. *J Appl Physiol (1985).* 2000;89(1):345-52.
409. Houtkooper LB, Going SB, Sproul J, Blew RM, Lohman TG. Comparison of methods for assessing body-composition changes over 1 y in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):401-6.
410. Doran DA, Mc Geever S, Collins KD, Quinn C, McElhone R, Scott M. The validity of commonly used adipose tissue body composition equations relative to dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in gaelic games players. *Int J Sports Med.* 2014;35(2):95-100.
411. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000;80(2):649-80.
412. Park YW, Heymsfield 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):978-83.
413. Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, Eschard JP, Leutenegger M. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(3):263-70.
414. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1968;97:77-89.
415. Sambrook J, Russell DW. The condensed protocols from *Molecular cloning : a laboratory manual*. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2006. v, 800 p. p.
416. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med.* 2015;17(6):444-51.
417. Pierce BA. *Genetics : a conceptual approach*. Fifth edition. ed.
418. Hegele RA, Cao H, Liu DM, Costain GA, Charlton-Menys V, Rodger NW, et al. Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2006;79(2):383-9.
419. Savage DB. Mouse models of inherited lipodystrophy. *Dis Model Mech.* 2009;2(11-12):554-62.
420. Luther J, Driessler F, Megges M, Hess A, Herbort B, Mandic V, et al. Elevated Fra-1 expression causes severe lipodystrophy. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt 9):1465-76.
421. Chatterjee R, Bhattacharya P, Gavrilova O, Glass K, Moitra J, Myakishev M, et al. Suppression of the C/EBP family of transcription factors in adipose tissue causes lipodystrophy. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(3):175-92.

422. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science*. 1996;274(5291):1377-9.
423. Karakas SE, Almario RU, Kim K. Serum fatty acid binding protein 4, free fatty acids, and metabolic risk markers. *Metabolism*. 2009;58(7):1002-7.
424. Prot M, Heripret L, Cardot-Leccia N, Perrin C, Aouadi M, Lavrut T, et al. Long-term treatment with lopinavir-ritonavir induces a reduction in peripheral adipose depots in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):3998-4004.
425. Nadra K, Médard JJ, Mul JD, Han GS, Grès S, Pende M, et al. Cell autonomous lipin 1 function is essential for development and maintenance of white and brown adipose tissue. *Mol Cell Biol*. 2012;32(23):4794-810.
426. P Miotto PM, Frendo-Cumbo S, Sacco SM, Wright DC, Ward WE, Holloway GP. Combined high-fat-resveratrol diet and RIP140 knockout mice reveal a novel relationship between elevated bone mitochondrial content and compromised bone microarchitecture, bone mineral mass, and bone strength in the tibia. *Mol Nutr Food Res*. 2016.
427. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. Third edition / ed. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2013. xvi, 500 pages p.
428. Bohr AD, Laurson K, McQueen MB. A novel cutoff for the waist-to-height ratio predicting metabolic syndrome in young American adults. *BMC Public Health*. 2016;16:295.
429. González N, Guillín C, González M, Pazos M, Andújar P, Rodríguez L, Rodríguez I, Díaz O, Casanueva F, García JM. Diagnóstico de diabetes gestacional mediante sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos. Estudio observacional en el área sanitaria de Santiago de Compostela. XXIV Congreso Nacional de la SED, Abstracts Book.
430. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(7):740-9.
431. Valsamakis G, Jones A, Chetty R, McTernan PG, Boutsiadis A, Barnett AH, et al. MRI total sagittal abdominal diameter as a predictor of metabolic syndrome compared to visceral fat at L4-L5 level. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):1853-60.
432. Mucksavage P, Mitchell C, Kutikov A, Wein AJ, Torigian D, Malkowicz SB. Anthropometric differences in obese men with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol*. 2012;30(5):590-5.
433. Vasques AC, Rosado LE, Rosado GP, Ribeiro ReC, Franceschini SoC, Geloneze B, et al. Different measurements of the sagittal abdominal diameter and waist perimeter in the prediction of HOMA-IR. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):511-8.
434. Nedungadi TP, Clegg DJ. Sexual dimorphism in body fat distribution and risk for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009;2(3):321-7.
435. Hegele RA, Anderson CM, Wang J, Jones DC, Cao H. Association between nuclear lamin A/C R482Q mutation and partial lipodystrophy with hyperinsulinemia, dyslipidemia, hypertension, and diabetes. *Genome Res*. 2000;10(5):652-8.
436. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266-72.
437. Shimokata H, Tobin JD, Muller DC, Elahi D, Coon PJ, Andres R. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J Gerontol*. 1989;44(2):M66-73.
438. Bogl LH, Kaye SM, Rämö JT, Kangas AJ, Soininen P, Hakkarainen A, et al. Abdominal obesity and circulating metabolites: A twin study approach. *Metabolism*. 2016;65(3):111-21.
439. Sullivan CA, Kahn SE, Fujimoto WY, Hayashi T, Leonetti DL, Boyko EJ. Change in Intra-Abdominal Fat Predicts the Risk of Hypertension in Japanese Americans. *Hypertension*. 2015;66(1):134-40.
440. Rallidis LS, Baroutsi K, Zolindaki M, Karagianni M, Varounis C, Dargès N, et al. Visceral adipose tissue is a better predictor of subclinical carotid atherosclerosis compared with waist circumference. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(6):1083-8.

441. Liu J, Coady S, Carr JJ, Hoffmann U, Taylor HA, Fox CS. Differential associations of abdominal visceral, subcutaneous adipose tissue with cardiometabolic risk factors between African and European Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):811-8.
442. Park BJ, Kim YJ, Kim DH, Kim W, Jung YJ, Yoon JH, et al. Visceral adipose tissue area is an independent risk factor for hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):900-7.
443. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 Suppl 161:8-16.
444. Stelmanska E, Szrok S, Swierczynski J. Progesterone-induced down-regulation of hormone sensitive lipase (Lipe) and up-regulation of G0/G1 switch 2 (G0s2) genes expression in inguinal adipose tissue of female rats is reflected by diminished rate of lipolysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;147:31-9.
445. Stelmanska E, Kmiec Z, Swierczynski J. The gender- and fat depot-specific regulation of leptin, resistin and adiponectin genes expression by progesterone in rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(1-2):160-7.
446. MacKenzie SM, Huda SS, Sattar N, Fraser R, Connell JM, Davies E. Depot-specific steroidogenic gene transcription in human adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):848-54.
447. Manna PR, Stetson CL, Slominski AT, Pruitt K. Role of the steroidogenic acute regulatory protein in health and disease. *Endocrine*. 2016;51(1):7-21.
448. Zhang X, Chang A, Li Y, Gao Y, Wang H, Ma Z, et al. miR-140-5p regulates adipocyte differentiation by targeting transforming growth factor- β signaling. *Sci Rep*. 2015;5:18118.
449. Brandt C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(5):e37236.
450. Ríos R, Fernández-Nocelos S, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Differential response to exogenous and endogenous myostatin in myoblasts suggests that myostatin acts as an autocrine factor in vivo. *Endocrinology*. 2004;145(6):2795-803.
451. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1828-35.
452. Han DS, Chu-Su Y, Chiang CK, Tseng FY, Tseng PH, Chen CL, et al. Serum myostatin is reduced in individuals with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2014;9(9):e108230.
453. Li N, Yang Q, Walker RG, Thompson TB, Du M, Rodgers BD. Myostatin Attenuation In Vivo Reduces Adiposity, but Activates Adipogenesis. *Endocrinology*. 2016;157(1):282-91.
454. Leigh Pearce C, Near AM, Butler JL, Van Den Berg D, Bretsky P, Conti DV, et al. Comprehensive evaluation of ESR2 variation and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(2):393-6.
455. Fu C, Dong WQ, Wang A, Qiu G. The influence of ESR1 rs9340799 and ESR2 rs1256049 polymorphisms on prostate cancer risk. *Tumour Biol*. 2014;35(8):8319-28.
456. Helfand BT, Catalona WJ. The epidemiology and clinical implications of genetic variation in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2014;41(2):277-97.
457. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Al Olama AA, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014;11(1):18-31.
458. Nelles JL, Hu WY, Prins GS. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;6(3):437-51.
459. Seftel AD. Re: gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *J Urol*. 2014;191(5):1351-3.
460. Ferraldeschi R, Welti J, Luo J, Attard G, de Bono JS. Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: progresses and prospects. *Oncogene*. 2015;34(14):1745-57.
461. Nott SL, Huang Y, Fluharty BR, Sokolov AM, Huang M, Cox C, et al. Do Estrogen Receptor beta Polymorphisms Play A Role in the Pharmacogenetics of Estrogen Signaling? *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2008;6(4):239-59.

462. Slusarz A, Jackson GA, Day JK, Shenouda NS, Bogener JL, Browning JD, et al. Aggressive prostate cancer is prevented in ER α KO mice and stimulated in ER β KO TRAMP mice. *Endocrinology*. 2012;153(9):4160-70.
463. López-Otín C, Diamandis EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic, and biochemical features. *Endocr Rev*. 1998;19(4):365-96.
464. Leung YK, Lam HM, Wu S, Song D, Levin L, Cheng L, et al. Estrogen receptor beta2 and beta5 are associated with poor prognosis in prostate cancer, and promote cancer cell migration and invasion. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):675-89.
465. Haldosén LA, Zhao C, Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):665-72.
466. Chimento A, Sirianni R, Casaburi I, Pezzi V. Role of estrogen receptors and g protein-coupled estrogen receptor in regulation of hypothalamus-pituitary-testis axis and spermatogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:1.
467. Hartman J, Ström A, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in breast cancer--diagnostic and therapeutic implications. *Steroids*. 2009;74(8):635-41.
468. Krampert M, Heldin CH, Heuchel RL. A gain-of-function mutation in the PDGFR-beta alters the kinetics of injury response in liver and skin. *Lab Invest*. 2008;88(11):1204-14.
469. Tahir SA, Kurosaka S, Tanimoto R, Goltsov AA, Park S, Thompson TC. Serum caveolin-1, a biomarker of drug response and therapeutic target in prostate cancer models. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(2):117-26.





10.GLOSARIO

- 11 β -HSD1**: 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1
AAF: Alfa antitripsina
AAGG: Ácidos grasos
ABHD5: Abhydrolase domain containing 5
ACC: Acetil-CoA carboxilasa
AcGAD: Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa
ACM: Arteria cerebral media
ACTH: Hormona adrenocorticotropa
ACV: Accidente cerebro vascular
ADA: American Diabetes Association
ADIPOQ: Adiponectina
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ADRP: Adipose differentiation-related protein
AES: Androgen Excess Society
AF-1/2: Activation function 1 / 2
AFABP: Adipocyte fatty acid binding protein
AG: Alto grado
AGPAT2: 1-Acyl glycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2
AgRP: Agouti related peptide
AGTR1/2: Angiotensin II receptor type 1/2
AHA: American Heart Association
AKAP8L: A-kinase anchoring protein 8 like
AKT2: v-AKT murine thymoma oncogene homolog 2
ALMS1: Alstrom 1 gene
ALT: Alanine transaminase
AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
AMPH: Amphiphysin
ANTR: Análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptas reversa
aP2: Adipocyte protein 2
AR: Androgen receptor
ARN POL: ARN polimerase
ARN: Ácido ribonucleico
ARNm: ARN mensajero
ASAT: Abdominal subcutaneous adipose tissue (grasa subcutánea abdominal)
AST: Aspartato aminotransferasa
ATTP III: The US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
AUC: Area under the curve (área bajo la curva)
BAF/BANF: Barrier to autointegration factor
BBS: Bardet Biedl syndrome
BG: Bajo grado
BGLAP: Bone gamma-carboxyglutamate protein
BMN: Bocio multinodular
BMP: Bone morphogenetic protein
BMPR1A: Bone morphogenetic protein receptor type 1A
BSCL2: Seipin lipid droplet biogenesis associated
C/EBP: CCAAT/enhancer binding protein
C^a: Carcinoma
C^aCR: Carcinoma de células renales

CART: Cocaine amphetamine regulated transcript
CAV1/2: Caveolin 1/2
CB: Cirugía bariátrica
CCND3: Cyclin D3
CCR: Carcinoma colo-rectal
CDIPT: CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyl transferase
CDK: Cyclin dependent kinases
CDT: Cáncer diferenciado de tiroides
CETP: Cholesteryl ester transfer protein
CGL: Congenital generalized lipodystrophy
CI: Cardiopatía isquémica
CIA: Comunicación interauricular
CIDEC: Cell death-inducing DFFA-like effector C
CIV: Comunicación interventricular
CK: Creatinquinasa
CMO: Compartimento mineral óseo
CMT: Charcot-Marie-Tooth
CoA: Coenzima A
COL1A1: Collagen type I alpha 1 chain converting enzymes 1.
CPT1: Carnitina palmitil transferase 1
CRISPR-cas9: CRISPR-associated protein-9 nuclease (CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats)
CRLS1: Cardiopilin synthase 1
CTNBN1: Catenin beta 1
CUGBP1: CUG triplet repeat-binding protein 1
CYP11A1/17A1/19A1: Cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1/ family 17 subfamily A member 1 / family 19, subfamily a, polypeptide 1
D: Deletéreo
DAG: Diacilglicéridos
DBD: DNA binding domain
DCM: Dilated Cardiomyopathy
DEXA: Densitometría de absorción de rayos X
DGAT: Diacylglycerol O-acyltransferase
DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulphate
DLK1: Delta like non-canonical Notch ligand 1
DLP: Dislipemia
DM1: Diabetes tipo 1
DM2: Diabetes tipo 2
DNM1: Dynamin 1
DOC: Desoxicortisol
DPPIV: Dipeptidil peptidasa IV
Eao: Estenosis aórtica
EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid
EE: Extremidades
EEII: Extremidades inferiores
EES: Extremidades superiores
EICH: Enfermedad de injerto contra huésped
EMD: Emerin
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERA: Estrogen receptor alpha (ESR1)
ERB: Estrogen receptor beta (ESR2)
ERCC: Excision repair cross-complementing genes.
ERE: Estrogen response elements
ESR1: Estrogen receptor 1 (alpha)
ESR2: Estrogen receptor 2 (beta)
F16BP: Fructosa-1,6-bifosfato
FA: Fibrilación auricular
FABP4: Fatty acid binding protein-4
FACE1: Farnesylated-proteins
FAS, FASN: Fatty acid synthase
FBN1: Fibrilin 1
FFA: Free fatty acids
FFM: Fat free mass
FGF: Fibroblast growth factors
FLOT1/2: Flotillin 1/2
FM: Fat mass
FPLD: Familiar partial lipodystrophy
FSH: Hormona foliculo estimulante
FZD1: Frizzled class receptor 1
GBA: Glucemia basal alterada
GCC: Glucocorticoides
GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
GH: Hormona de crecimiento
GI: Gastro-intestinal
GLP1: Glucagon similar peptide 1
GLUT: Sodium Glucose transporters
GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto
GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética
GPAM: Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial
GPAT: Glicerol-fosfato-acil-transferasa
GPC4: Glypican 4
GPT: Transaminasa glutámico pirúvica
GRB2: Growth factor receptor-bound protein 2
GRE: GU rich element
GSAT: Gluteal subcutaneous adipose tissue
GSK3: Glycogen synthase kinase 3
GWAS: Genome-wide association study
HAART: High activity anti retroviral therapy
HAD: Herencia autosómica dominante
HALS: HAART associated lipodystrophy
HAR: Herencia autosómica dominante
HbA1C: Hemoglobina glicosilada
HD: Hemodiálisis
HDL: Lipoproteína de alta densidad
HGPS: Hutchinson Gilford progeria syndrome
HK: Hexoquinasa
HMZ: Homocigosis
HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance
HOX: Homeobox genes
HP1: marcador de cromatina
HSD11B1: Hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1
HTA: Hipertensión arterial
HTZ: Heterocigosis
I: Insulina

IAM: Infarto agudo de miocardio
IDF: International Diabetes Federation
IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia
IGA: Inmunoglobulina A
IGF1: Insulin like growth factor-1
IGF1R: Insulin like growth factor-1, receptor
IKKB: Inhibidor de la KB quinasa
IL: Interleuquina
IMC: Índice de masa corporal
IP: Inhibidores de la proteasa
IR: Insuficiencia renal
IRC: Insuficiencia renal crónica
IRS-1/2: Insulin receptor substrate 1/2
ITG: Intolerancia a la glucosa
JAK/STAT: Receptores de citoquinas tipo 1
JMP: (J) joint contractures, (M) muscle atrophy, microcytic anaemia
Kcal: Quilocalorías
KCNJ6: potassium voltage-gated channel subfamily J member 6
kD: Quilo Dalton
KO: Knock-out
KPNB1: Karyopherin subunit beta 1
LAP: Lamina associated polypeptide
LBD: Ligand binding domain
LBR: Lamin B receptor
LCACs: Long chain fatty acyl CoA
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
LEMD3: LEM domain containing 3
LEP: Leptin
LEPR: Leptin receptor
LGMD1b: Limb-girdle muscular dystrophy type 1B
LH: Hormona luteinizante
LIP: Polipéptido inhibidor hepático
LIPE: Lipase E, hormona sensitive type
LMNA/B: Gen de la lamina A/B
LPA: Acido lisofosfatídico
LPIN1: Lipin 1
LPL: Lipoprotein lipase
LRP5: Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene
M1: Macrófagos tipo 1
MAD: Mandibulo acral displasy
MAG: Monoacilglicéridos
MAPK: Mitogen activated protein kinase
MC4R: Mmelanocortin 4 receptor
MCD: Miocardiopatía dilatada
MDPL: Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features and lipodystrophy
MEDI: Mediator complex subunit 1
MGAT: Monoacilglicerol aciltransferasa
miARN: ARN de interferencia
MIM: Mendelian Inheritance in Man
MKKS: McKusick-Kaufman syndrome
MLG: Masa libre de grasa
MS: Muerte súbita
MSC: Mesenchimal stem cells
MSH: Hormona estimulante de melanocitos
MSTN: Myosatin
mTOR: Diana de rapamicina en mamíferos
Myf5: Myogenic regulator factor 5
N: Neutral
N: Normal
NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease
NCEP: National Centers of Environmental
ND: No datos
NE: No estudiado a nivel molecular
NEFA: Non-esterified fatty acids
NFK: Nuclear factor kappa B
NGS: Next generation sequencing
NCEP: National Cholesterol Education Program
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NLS: Nuclear location signal
Nob: No obesidad
NPC: Nuclear pore complex
NPY: Neuropéptido gamma
NR1H2/3: Nuclear receptor subfamily 1 group H member 2/3
NRIP1: Nuclear receptor interacting protein 1
NS: No significativo
NUP153: Nucleoporin 153
NUP62: Nucleoporin 62
Ob gen: Gen de la leptina
Ob: Obesidad
ObRa/b/c: Receptores de la leptina
OE: Estradiol
OH: Alcohol
OMS: Organización Mundial de la Salud
PA: Acido fosfatídico
PAI1: Plasminogen activator inhibitor-1
PAP: Fosfatasa del ácido fosfatídico, o lipina
PCOS: Polycystic ovarian syndrome
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible
PCSK: Proprotein convertase
PDGFRA/B: Platelet derived growth factor receptor alpha/ beta
PDH: Piruvato deshidrogenasa
PELD: Progressive encephalopathy with/without lipodystrophy or Celia's encephalopathy
PFK1: Fosfo fructo quinasa
PGR: Progesterone receptor
PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1
PHF6: PHD Finger Protein 6
PI3K: Fosfatidil inositol 3 quinasa
PIP3: Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato
PKA/B/C: Proteína quinasa A/B/C
PLD2: Phospholipase D2
PLIN: Perilipin
PML: PML nuclear body
PNPLA2: Patatin like phospholipase domain containing 2

POLD1: Polymerase (DNA) delta 1, catalytic subunit
POMC: Proopiomelanocortina
PPA: Proteín phosphatase 1
PPAP2A: Phosphatidic acid phosphatase type 2A
PPARA/G: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha/gamma
PPARBP: PPAR binding protein
PPARGC1A: PPARG coactivator 1 alpha
pRB: Proteína del retinoblastoma
PREF1: Preadipocyte factor 1
PREF1: Preadipocyte factor 1
PSA: Prostate specific antigen
PSMB8: Proteasome subunit beta 8
PTH: Hormona paratiroidea
PTRF: Polymerase I and transcript release factor
RANBP2: Nucleoporin 358
RECQL2: Arabidopsis RECQ helicase L2
RIP140: Nuclear receptor interacting protein 1
RNM: Resonancia nuclear magnética
ROC: Receiver operating characteristic
RT, bases: Reversible termination bases
RT-PCR: Real time - PCR
RXR: Retinoid X receptor
SAHS: Síndrome de apnea e hipoventilación del sueño
SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño
SAT: Tejido adiposo subcutáneo
SC: Subcutáneo
SCD: Stearoyl-CoA desaturase
SCP2: Sterol carrier protein 2
SFRP: Secreted frizzler related proteins
SH2: Src Homology 2
SI: Sistema inmune
SLC2A4 Solute carrier family 2 member 4
SNPs: Single nucleotide polymorphisms
SNS: Sistema nervioso simpático
SPARC: Secreted protein acidic and cysteine rich
SRD5A1/2: Steroid 5 alpha-reductase 1/2
SREBF1: Sterol regulatory element binding transcription factor 1
SREBP: Sterol response element-binding protein
STAR: Steroidogenic acute regulatory protein
T1K: Tertil 1 Köbberling
T2K: Tertil 2 Köbberling
T3: Triyodotironina
T3K: Tertil 3 Köbberling
T4: Tetrayodotironina
TA: Tejido adiposo
TAC: Tomografía axial computerizada
TAD: Tensión arterial diastólica
TAG: Triglicéridos, trigliceridemia
TARGA: Terapia antiretroviral de gran actividad
TAS: Tensión arterial sistólica
TB: Tuberculosis
TBX3/15: T Box proteins
TGFB1/2: Transforming Growth Factor-Beta
TGFB2: STEM cells-TGFBeta
TGFBR1: Transforming Growth Factor Beta Receptor 1
THARP3: Thyroid Hormone Receptor Associated Protein 3
THY1: Thy-1 cell surface antigen
TIP47: Tail-Interacting Protein of 47 kDal
TLC: Tiroiditis linfocitaria crónica;
TMPO: Thymopoietin
TNF: Tumoral necrosis factor
TNFSF11: Tumor Necrosis Factor Superfamily member 11
TOLR4: Toll like receptor 4
tPA: Activador tisular del plasminógeno
TRA1/2: Receptores de hormonas tiroideas 1/2
TSH: Hormona tirotrópica
U: Unknown (desconocido)
UCP1: Uncoupling Protein 1
VAT: Tejido adiposo visceral
VDR: Vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) Receptor
VEGF: Vascular endotelial growth factor
VHC: Virus Hepatitis C
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
VLDL: Very low density lipoprotein
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo
VPS13B: Vacuolar protein sorting 13 homolog B
WAT: White adipose tissue
WC: Waist circumference (circunferencia de la cintura)
WES: Whole exome sequencing
WHR: Waist to hip ratio (cociente cintura/cadera)
WHtR: Waist to height ratio (cociente cintura/talla)
WPW: Wolf Parkinson White
WRN: Werner
WT: Wild type
ZMPSTE24: Zinc Metallopeptidase STE24