



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

VIRGÍNIA OLIVEIRA FERNANDES

Disfunção endotelial precoce em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita  
(síndrome de berardinelli-seip) avaliada por dilatação fluxo-mediada da artéria  
braquial e tonometria arterial periférica

FORTALEZA

2015

VIRGÍNIA OLIVEIRA FERNANDES

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL PRECOCE EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA  
GENERALIZADA CONGÊNITA (SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP)  
AVALIADA POR DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E  
TONOMERIA ARTERIAL PERIFÉRICA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior.

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

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

---

- F412d Fernandes, Virginia Oliveira.  
Disfunção endotelial precoce em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de berardinelli-seip) avaliada por dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica / Virginia Oliveira Fernandes. – 2015.  
165 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2015.  
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior.
1. Lipodistrofia generalizada congênita. 2. Berardinelli-Seip. 3. Disfunção endotelial. 4. Dilatação fluxo-mediada. 5. Tonometria arterial periférica.. I. Título.

CDD 610

---

VIRGÍNIA OLIVEIRA FERNANDES

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL PRECOCE EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA  
GENERALIZADA CONGÊNITA (SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP)  
AVALIADA POR DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL E  
TONOMERIA ARTERIAL PERIFÉRICA

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção  
do título de Doutora em Ciências Médicas.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior (orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Catarina Brasil D'Alva Rocha  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Mohammed Saad Lahlou  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

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

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lenita Zajdenverg  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

A realização de mais este sonho dedico a meu pai

José Anderson Fernandes (*in memoriam*).

A você pai, eu devo tudo.

Minha saudade não tem fim ...

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

A Deus, sempre, e por tudo da minha vida.

Ao meu esposo André, companheiro e amigo incondicional.

Aos meus filhos Gabriel e Alice, a razão das minhas maiores alegrias.

À minha mãe Rita, meu exemplo.

Aos meus irmãos Ana Carolina e Gustavo, amigos em todos os momentos.

Aos meus sogros Irapuan Cortez e Fátima, meus pais de coração.

Aos meus queridos cunhados Juliana, Léo e Fernanda, meus irmãos de coração.

Ao meu sobrinho e afilhado Vitor, mais um motivo para sorrir.

À minha família.

Vocês são meu alicerce, minha força, minha razão de seguir em frente.

Sempre compreendendo as muitas ausências, me apoiando e torcendo por mim.

Nunca me deixando desistir.

Sem vocês eu não estaria aqui hoje.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior, orientador não apenas desta tese, mas de uma vida de trabalho e pesquisas. Você é a minha grande inspiração, meu exemplo de mestre, de profissional competente e ético, e de amigo de todas as horas. Obrigada pela orientação, incentivo, compreensão, por me permitir crescer, querer sempre o meu melhor e não me deixar desistir de nenhum dos meus sonhos. Este é mais um que realizamos juntos.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Montenegro, minha querida amiga, obrigada pelo carinho, por ser uma grande companheira e incentivadora, principalmente nestes anos de doutorado. Obrigada por me permitir aprender tanto com você. Este trabalho é seu também.

À Dr<sup>a</sup>. Clarisse Ponte, por sua amizade de sempre, pelo apoio, pelas noites em claro de trabalho árduo, por ter sido meu contraponto de tranquilidade e por ajudar a este nosso trabalho tomar forma. A você meu agradecimento, carinho e minha admiração.

À Dr<sup>a</sup>. Helane Castelo por todo carinho, amizade, pelo exemplo de perseverança, pelo sorriso constante, pela disponibilidade e por sua valiosa contribuição neste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Catarina Brasil D'Alva, pela amizade, pelo exemplo profissional, por toda disponibilidade e por ampliar meu horizonte de conhecimentos.

Ao meu querido Prof. Dr. Renan Montenegro, meu mestre, grande incentivador, pai por “empréstimo” a quem tenho grande afeto, admiração e respeito.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Abreu minha amiga-irmã, parceira, confidente, por seu carinho e atenção, por estar sempre presente, sempre disponível, na vida e no trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho, pela amizade, orientação, pela valiosa contribuição e orientação neste trabalho e participação no processo de qualificação desta tese.

À Dr<sup>a</sup>. Gardênia Farias, por compartilhar seu conhecimento, pela sua amizade, pela paciência incondicional e valiosa contribuição neste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Cristiane Liberato, por seu envolvimento profissional, amizade, disponibilidade e empenho para realização deste trabalho.

Ao Biólogo Daniel Pasqualini, pela grande ajuda, disponibilidade constante e orientação na realização do estudo molecular.

À Dr<sup>a</sup>. Lia Karbage, exemplo de residente e profissional, pelo seu envolvimento singular, disponibilidade e amizade. Você foi fundamental para este trabalho

Ao Acadêmico Frederico Furtado, por sua disponibilidade singular, ajuda inestimável e compromisso dedicados ao longo deste doutorado.

Ao Dr. Lindemberg Aguiar, pela disponibilidade e valiosa contribuição com este trabalho.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Carla Soraya Maia, pela competência e dedicação na orientação aos pacientes. Pela sua amizade, carinho e companheirismo.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Elisabete Moraes e ao Prof. Dr. Odorico Moraes, por seu apoio constante a pesquisa e por disponibilizarem a Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) para a realização do estudo molecular dos pacientes.

Às Dr<sup>as</sup>. Milena Sousa e Izabella Farias, pelo atendimento exemplar dos pacientes, pela amizade e disponibilidade e pela valiosa ajuda neste trabalho.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Flavia Almeida Santos, coordenadora da Pós-Graduação em Ciências Médicas pela compreensão, amizade e incentivo. Seu apoio foi fundamental para o sucesso deste projeto.

Às queridas Ivone Mary Fontenele Souza e Rita de Cássia Almeida Antunes, secretárias da Pós-Graduação em Ciências Médica, pelo exemplo de profissionalismo, disponibilidade em ajudar e constante apoio.

À Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), pelo apoio a pesquisa clínica e acadêmica, que tem feito o diferencial para o desenvolvimento da pesquisa e dos pesquisadores em nossa instituição, em especial aos queridos amigos Prof. Dr Marcellus Souza, Erika Gondim, Thisciane Pinto, Lívia Batista pelo apoio e exemplo de organização e profissionalismo. Também aos estimados Antonio Brazil, Marcus Aurélio Costa, Samilla Ferreira, Vanessa Girão e Tanila Aguiar minha gratidão por toda ajuda.

Aos Prof. Drs. Lenita Zajdenverg, João Eduardo Nunes Salles e Mohammed Saad Lahlou que, de bom grado, me proporcionaram a honra de participar de minha banca de doutorado.

Ao Prof. Carlos Alberto da Silva, pela disponibilidade e contribuição durante o processo de qualificação desta tese.

Ao HUWC e seu aos gestores pelo apoio às atividades de pesquisa desenvolvidas e pela busca incansável pelo melhor para a instituição.

À Diagnósticos da América (DASA), pelo apoio a esta pesquisa, em especial ao Sr. Ítalo Venâncio Rocha pela ajuda e constante disponibilidade.

Aos meus queridos amigos Manuela Montenegro, Daniel Duarte, Vaudelice Mota, Silvana Linhares, Synara Cavalcante, Leyla Castelo Branco, Marivaldo Loiola, Fabíola Monteiro, Joyce Paiva, Gretna Maia, Grayce Ellen, Adriana Rolim, Iran Barros, Hamarilton Sales, Paola Lemos, Graça Lima pela amizade, carinho, disponibilidade em ajudar e pela torcida por este trabalho.

A todos os voluntários deste estudo e seus familiares, pela confiança depositada e por se disponibilizarem a ajudar na busca de conhecimento científico para melhorias no tratamento de sua enfermidade. A vocês a minha gratidão.

## RESUMO

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é uma doença rara, autossômica recessiva, caracterizada por ausência total ou quase total de tecido adiposo desde o nascimento. Mutações nos genes *BSCL1/AGPAT2* e *BSCL2/Seipin* são responsáveis por 95% dos casos. A LGC cursa com grave resistência à insulina (RI), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia, que podem evoluir com aterosclerose e mortalidade cardiovascular prematura. Contudo, faltam estudos avaliando dano vascular precoce nessa condição. Este trabalho objetivou determinar a prevalência de disfunção endotelial (DE), por avaliação da dilatação fluxo-mediada (FMD) da artéria braquial e por tonometria arterial periférica (PAT), e sua associação com características genotípicas e fenotípicas em população com LGC. Participaram do estudo 11 indivíduos com LGC, 11 com síndrome metabólica (SM) e 22 controles saudáveis, pareados para sexo e idade. Foram realizadas avaliação clínico-laboratorial, ultrassonografia abdominal, ecocardiograma, estudo molecular dos genes *AGPAT2* e *BSCL2* e avaliação da função endotelial pela DMF (pela da obtenção da % de dilatação da artéria braquial - %DMF) e PAT (pela obtenção do índice de hiperemia reativa – RHI). Nos grupos LGC, SM e controle, a idade (anos) foi 10 (5-30), 13 (11-17) e 12 (10-19), sendo do sexo feminino, 63,5%, 54,5% e 68,2%. Houve maior prevalência de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, DM, PA>percentil 95 ( $p<0,001$ ) e HDL-c baixo ( $p=0,013$ ) no grupo LGC. O grupo SM diferia do grupo LGC pela ausência de DM e maior IMC ( $p=0,001$ ). No grupo LGC, 45,5% eram *BSCL2* mutantes e 18,2% *AGPAT2* mutantes e 36,3% não tinham estudo genético. Todos tinham hipoleptinemia (1,1ng/mL; 0,8-1,7), hipertrigliceridemia e HDL-c baixo; 63,6% tinham DM, 54,5% hipercolesterolemia, 45,5% esteatose hepática, 45,5% nefropatia e 36,4% hipertrofia de ventrículo esquerdo. No grupo LGC, 81,9% apresentaram  $FMD<10\%$  e 63,6%  $RHI<1,67$ , caracterizando DE. Foi observada menor %DMF entre os indivíduos com LGC, 8,0% (2,9-10,3) vs. grupo SM, 13,0% (6,9-28,1;  $p=0,003$ ) e vs. controle, 16,0% (10,0-30,0;  $p<0,001$ ). Observou-se menor %FMD entre indivíduos com DM (7,1%; 2,9-10,3 vs. 8,9%; 5,2-10,3) e nos *BSCL2* mutantes vs. *AGPAT2* mutantes (5,3%; 2,9-10,3 vs. 7,9%; 7,1-8,7). O diâmetro basal da artéria braquial (DBB) foi maior no grupo LGC em relação ao SM ( $p=0,041$ ) e controle ( $p=0,015$ ) (sugerindo DE mais grave). Foram avaliados por PAT os grupos LGC e controle. Os portadores de LGC apresentaram menores valores de RHI, 1,7 (0,8-2,3) vs. controle, 2,1 (1,7-3,0;  $p<0,001$ ) e maiores valores do índice de aumento derivado da onda de pulso da PAT (PAT-Aix),  $p=0,0023$  (sugerindo maior rigidez da parede arterial). Observou-se correlação negativa entre %FMD e DBB; %FMD e triglicerídeos; RHI e triglicerídeos e correlação positiva entre %DMF e HDL-c e entre RHI e HDL-c. A concordância dos resultados da FMD e PAT foi 63,6%. Conclui-se que a DE, avaliada tanto por FMD, quanto por PAT, é condição de elevada prevalência nessa significativa casuística brasileira de LGC, apresentando-se precocemente e com maior gravidade. A hiperglicemia e a dislipidemia (HDL-c baixo e a hipertrigliceridemia) estiveram associadas à DE e, especula-se que a grave RI e a hipoleptinemia características dessa condição poderiam justificar o maior comprometimento da função endotelial desses pacientes. Ressalta-se ainda que a DE foi mais prevalente nos pacientes *BSCL2* mutantes, que tipicamente apresentam formas mais graves da doença. A concordância diagnóstica para DE por FMD e PAT sugere que ambos os métodos são válidos e possivelmente complementares na investigação da DE.

**Palavras-chave:** Lipodistrofia generalizada congênita. Berardinelli-Seip. Disfunção endotelial. Dilatação fluxo-mediada. Tonometria arterial periférica.

## ABSTRACT

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) is a rare, autosomal recessive disease, characterized by total or almost total absence of adipose tissue since birth. Mutations in the BSCL1/AGPAT2 and BSCL2/Seipin genes account for 95% of cases. CGL courses with severe insulin resistance (IR), diabetes mellitus (DM) and dyslipidemia, which may culminate in atherosclerosis and premature cardiovascular mortality. However, there is a lack of studies evaluating early vascular damage in this condition. This study aimed to determine the prevalence of endothelial dysfunction (ED), through assessment of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery and peripheral arterial tonometry (PAT), and its association with genotypic and phenotypic characteristics in population with CGL. We evaluated 11 patients with CGL, 11 with metabolic syndrome (MS) and 22 healthy controls, matched for sex and age. We performed clinical and laboratory evaluation, abdominal ultrasonography, echocardiography, molecular study of AGPAT2 and BSCL2 genes and evaluation of endothelial function by FMD (by the % of the brachial artery dilation -%FMD) and PAT (by reactive hyperemia index - RHI). In the CGL, MS and control groups, age (years) was, respectively, 10 (5-30), 13 (11-19) and 12 (10-19) and were female, 63.5%, 68.2% and 54.1%. There was a higher prevalence of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, DM, BP above the 95 percentile ( $p < 0.001$ ) and low HDL-c ( $p = 0.013$ ). The MS group differed from the CGL group by the absence of DM and higher BMI ( $p = 0.001$ ). Among the CGL, 45.5% were BSCL2 mutants and 18.2% AGPAT2 (36.3% without genetic study). Of these, all had hypoleptinemia (1.1ng/ml, 0.8-1.7), hypertriglyceridemia and low HDL-c; 63.6% had DM, 54.5% hypercholesterolemia, 45.5% hepatic steatosis, 45.5% nephropathy and 36.4% hypertrophy of the left ventricle. In the CGL group, 81.9% had FMD < 10% and 63.6% RHI < 1.67, featuring ED. The % FMD in this group was lower compared with the MS, 8.0% (2.9-10.3) vs. 13.0% (6.9-28.1;  $p = 0.003$ ) and controls, 16.0% (10.0-30.0,  $p < 0.001$ ). The basal brachial artery diameter (BBD) was higher in the CGL group compared to the MS ( $p = 0.041$ ) and control ( $p = 0.015$ ) (suggesting more severe ED). The %FMD was also lower among individuals with CGL and DM (7.1%; 8.9% vs. 2.9-10.3; 5.2-10.3) and BSCL2 mutants vs. AGPAT2 (5.3%; 2.9-10.3 vs. 7.9%; 7.1-8.7). CGL and control groups assessed PAT. The CGL group showed less reactive hyperemia index (RHI), 1.7 (0.8-2.3) vs. control group, 2.1 (1.7-3.0;  $p < 0.001$ ) and greater PAT-AIx than the control ( $p = 0.023$ ) (suggesting increased arterial stiffness). The ED was more prevalent among BSCL2 mutants and those with DM. There was a negative correlation between %FMD and BBD; %FMD and triglycerides; RHI and triglycerides and positive between %FMD and RHI with HDL-c. The concordance of the results of FMD and PAT was 63.6%. In conclusion, ED, evaluated by both FMD, and PAT was condition of very high prevalence in the CGL, observed in most subjects from this significant Brazilian series. In this condition, ED is presented earlier and with more severe characteristics,. The hyperglycemia, dyslipidemia (low HDL-c and hypertriglyceridemia) were strongly associated with ED. These factors, as well as severe IR and hypoleptinemia, quite prevalent in this syndrome and that typically affect early on individuals with CGL, could justify the greater impairment of endothelial function in this disease. It is noteworthy that ED was more prevalent in patients BSCL2 mutants, which typically have more severe forms of the disease. The agreement between diagnosis in ED by FMD and PAT suggests that both methods are valid in the investigation of endothelial dysfunction, but possibly complementary.

**Keywords:** Congenital generalized lipodystrophy. Berardinelli-Seip. Endothelial dysfunction. Flow-mediated dilation. Peripheral arterial tonometry.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Características fenotípicas dos dois primeiros casos descritos de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita .....26
- Figura 2** – Biossíntese de triglicerídeos e formação da gotícula lipídica no adipócito .....32
- Figura 3** – Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial .....64
- Figura 4** – Representação esquemática da gravação do sinal pela tonometria periférica ..... 66
- Figura 5** – Tonometria arterial periférica (PAT) derivada da onda de pulso ..... 67
- Figura 6** - Diâmetro basal da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle ..... 78
- Figura 7** – Porcentagem de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial entre os grupos de lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle ..... 79
- Figura 8** – Índice de hiperemia reativa nos grupos de lipodistrofia generalizada congênita. e controle.....87
- Figura 9** - Índice de aumento entre os grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle.....87

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características clínicas e laboratoriais da lipodistrofia generalizada congênita do tipo 1 e 2..... 29
- Tabela 2** - Parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica e seus significados ..... 48
- Tabela 3**- Características clínicas e genótípicas dos 11 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita estudados ..... 72
- Tabela 4** - Características clínico-metabólicas dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético..... 73
- Tabela 5** - Avaliação laboratorial dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético..... 74
- Tabela 6** - Características clínico-metabólicas dos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle ..... 76
- Tabela 7** - Diâmetro basal, diâmetro pós-oclusão, porcentagem de dilatação da artéria braquial na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ..... 77
- Tabela 8** - Comparação entre os parâmetros avaliados pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle ..... 80
- Tabela 9**- Características clínico-metabólicas do grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada ..... 81
- Tabela 10** - Parâmetros laboratoriais dos grupos com lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada ..... 82
- Tabela 11**- Comparação entre os parâmetros avaliados pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus ..... 83

**Tabela 12** - Avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético ..... 83

**Tabela 13** - Medidas da espessura íntima média carotídea e do índice tornozelo braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada..... 84

**Tabela 14** - Características clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle avaliados pela tonometria arterial periférica ..... 85

**Tabela 15** - Características individuais dos parâmetros avaliados pela tonometria arterial periferia nos grupo com lipodistrofia generalizada congênita ..... 86

**Tabela 16** - Comparação entre os parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle .....88

**Tabela 17** - Características clínico-metabólicas do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada ..... 89

**Tabela 18** - Parâmetros laboratoriais do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada ..... 90

**Tabela 19** - Parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus ..... 91

**Tabela 20**- Avaliação da função endotelial pela tonometria arterial periférica em indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético .....92

**Tabela 21** - Medidas da espessura íntima média carotídea e do índice tornozelo braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada ..... 92

**Tabela 22**- Análise de concordância entre os resultados da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e da tonometria arterial periférica nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita ..... 93

**Tabela 23** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínicos-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle ..... 94

**Tabela 24** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais e da tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle ..... 95

**Tabela 25**- Análises das correlações entre as características da tonometria arterial periférica e parâmetros clínico-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle ..... 96

**Tabela 26** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e os achados da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita ..... 97

**Tabela 27**- Análises das correlações entre os parâmetros da tonometria arterial periférica com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura íntima-média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita ..... 98

**Tabela 28** - Análises das correlações entre índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e características clínicas, laboratoriais e parâmetros de avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita ..... 99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHvitD	Calcidiol ou 25-hidroxi-vitamina D
A1c	Hemoglobina glicosilada ou HbA1c
Ach	Acetilcolina
Acrp30	Adipocyte complement-related protein
AGPAT2	1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferase tipo 2
AIx	Índice de aumento (augmentation index)
ALT	Alanina-aminotransferase
apM1	Adipose most abundant gene transcript 1
ASC	Área de superfície corporal
AST	Aspartato-aminotransferase
BPA	Amplitude média do pulso basal
BRA	Bloqueador do sistema renina-angiotensina
BS	Síndrome de Berardinelli-Seip
BSCL2	Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy 2
CA	Circunferência abdominal
CART	Transcritos relacionados à cocaína e à anfetamina
CAV1	Caveolina-1
CDC	Center for Disease Control
EIMc	Espessura da íntima-média carotídea
CIDEC	Cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effector C
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAG	Diacilglicerol
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DE	Disfunção endotelial
DGAT	Diacilglicerol aciltransferase
DM	Diabetes mellitus

DMF	Dilatação mediada pelo fluxo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DSVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EDHF	Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
EDTA	Ácido etileno diamino tetra-acético
ELSA	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
ERP	Espessura relativa de parede
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FMD	Flow-mediated dilation
FRCV	Fatores de risco cardiovascular
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GBP28	Gelatin binding protein of 28kDa
gGT	Gama-glutamyltransferase ou Gama-GT
GH	Growth hormone (hormônio do crescimento)
GLUT 4	Transportador de glicose tipo 4
GMPc	Guanosina monofostato cíclica
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GPAT	Glicerol-3-fosfato aciltransferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HDL	High density lipoprotein
HDL-c	Colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade)
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance
Ht	Hematócrito
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Intervalo de confiança
ICAM 1	Molécula de adesão intercelular-1
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IGF-1	Insulin-like growth factor-1 (fator de crescimento semelhante à insulina-1)
IGFBP-1	Insulin-like growth factor binding globulin-1 (proteína ligadora tipo 1 do fator de crescimento semelhante à insulina)
IGFBP-3	Insulin-like growth factor binding globulin-3 (proteína ligadora tipo 3 do fator de crescimento semelhante à insulina)
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
IO	Idade óssea
IRS 1	Substrato para o receptor de insulina 1
ITB	Índice tornozelo-braquial
LDL-c	Colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade)
LGC	Lipodistrofia generalizada congênita
LH	Hormônio luteinizante
MAG	Monoacilglicerol
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MESA	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MGAT	Monoacilglicerol aciltransferase
MVE	Massa ventricular esquerda
NCEP/ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NDS	Neuropathy disability score
NF $-\kappa\beta$	Fator nuclear kappa beta
NOS	Óxido nítrico sintase
ON	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica

PAT	Tonometria arterial periférica
PAT-AIx	Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT
PCR	Reação de polimerização em cadeia
PI3	Fosfodiesterase 3 quinase
PP	Espessura da parede posterior
PPVE	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, medida no final da diástole
PTRF	Polymerase 1 transcript release factor
RAC	Relação albumina/creatinina
RHI	Índice de hiperemia reativa
RI	Resistência à insulina
RL	Receptores de leptina
RNM	Ressonância nuclear magnética
RX	Raio X
SIV	Septo interventricular
SM	Síndrome metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
TG	Triglicerídeos
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF - $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TSH	Hormônio tireoestimulante
TSS	Neuropathy total symptom score
US	Ultrassonografia
VE	Ventrículo esquerdo
VED	Vasodilatação endotélio-dependente
VOP- CF	Velocidade da onda de pulso carótida-femoral

## LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetros
kg/m <sup>2</sup>	Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimolar por litro
uUI/mL	Microunidades Internacionais por mililitro
%	Percentual
$\alpha$	Alfa
$\gamma$	Gamma
$\beta$	Beta

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	23
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
	<b>Objetivo geral</b> .....	24
	<b>Objetivos específicos</b> .....	24
3	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	25
	<b>Lipodistrofia Generalizada Congênita</b> .....	25
	Aspectos históricos e epidemiológicos.....	25
	Manifestações clínicas e laboratoriais .....	26
	Bases moleculares .....	27
	<b>Relações entre tecido adiposo, controle metabólico e regulação hormonal</b> .....	31
	Ações das proteínas codificadas pelos genes AGAPT2, BSCL2, CAV1 e PTRF sobre o metabolismo lipídico .....	31
	Tecido adiposo como órgão endócrino: ações da leptina e da adiponectina.....	33
	<b>Lipodistrofia generalizada congênita e resistência à insulina</b> .....	35
	<b>Função endotelial</b> .....	36
	O endotélio normal .....	36
	Papel do óxido nítrico na função endotelial .....	37
	Disfunção endotelial .....	38
	<b>Interrelações entre endotélio, resistência à insulina e adipocitocinas</b> .....	39
	Disfunção endotelial e resistência à insulina.....	39
	Ações da leptina sobre a função endotelial .....	40
	Ações da adiponectina sobre a angiogênese e a função endotelial.....	41
	Principais métodos de avaliação clínica da função endotelial .....	42
	Métodos não invasivos .....	43
	Marcadores complementares para avaliação de lesão vascular precoce e aterosclerose48	
4	<b>MÉTODOS</b> .....	51
	<b>Tipo de Estudo</b> .....	51
	<b>Local do Estudo</b> .....	51
	<b>Sujeitos da Pesquisa</b> .....	51
	Grupo de casos.....	51
	Grupo controle.....	52
	Grupo com síndrome metabólica .....	52

<b>Coleta de Dados</b> .....	52
Avaliação clínica .....	52
Estudo molecular .....	61
Avaliação da função endotelial.....	62
<b>Análise Estatística</b> .....	67
<b>Aspectos Éticos</b> .....	68
<b>RESULTADOS</b> .....	69
<b>Descrição da casuística</b> .....	69
Características sócio-demográficas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita	69
Características clínico-metabólicas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita	69
Características genotípicas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita ...	71
Características clínico-metabólicas e laboratoriais dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético .....	73
Características clínico-metabólicas do grupo com síndrome metabólica e grupo controle....	75
<b>Avaliação da função endotelial utilizando a medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle</b>	77
Características da dilatação fluxo mediada da artéria braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita .....	77
Comparações das características da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle .....	78
Características clínico-metabólicas dos indivíduos com dilatação mediada por fluxo da artéria braquial normal e alterada no grupo lipodistrofia generalizada congênita .....	80
Parâmetros laboratoriais do grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação mediada por fluxo da artéria braquial normal e alterada .....	81
Características da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus .....	82
Características da dilatação da artéria braquial nos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético .....	83
Relação entre dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada, índice tornozelo braquial e espessura íntima média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita .....	84
<b>4.10 Avaliação da função endotelial por tonometria arterial periférica de lipodistrofia generalizada congênita e controle</b> .....	84
Características clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle	84

Comparações dos parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica entre os grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle.....	85
Características clínico-metabólicas dos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada.....	88
Parâmetros laboratoriais dos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita tonometria arterial periférica normal e alterada .....	89
Características da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus .....	91
Características da tonometria arterial periférica nos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético .....	91
Análise da associação entre tonometria arterial periférica normal e alterada, índice tornozelo braquial e espessura íntima média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita .....	92
Análise de concordância entre os resultados da avaliação da função endotelial por dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita	93
Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle.....	94
Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais e da tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle .....	95
Análises das correlações entre as características avaliadas pela tonometria arterial periférica e parâmetros clínico-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle.....	96
Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e os achados da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita	96
Análises das correlações entre os parâmetros da tonometria arterial periférica com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura da íntima-média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita.....	98
Análises das correlações entre índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e características clínicas, laboratoriais e parâmetros de avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita .....	99
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>100</b>
<b>Descrição da casuística de indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita avaliados</b>	<b>100</b>
<b>Dados sócio demográficos.....</b>	<b>100</b>
Características genotípicas.....	101

Características clínico-metabólicas .....	103
<b>Avaliação da função endotelial .....</b>	<b>109</b>
<b>Marcadores para avaliação de lesão vascular precoce e aterosclerose .....</b>	<b>117</b>
<b>6 LIMITAÇÕES .....</b>	<b>118</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>119</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>143</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>163</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) é uma doença rara, autossômica recessiva, caracterizada por ausência total ou quase total de tecido adiposo desde o nascimento. Mutações nos genes *BSCL1/AGPAT2* e *BSCL2/Seipin* são responsáveis por 95% dos casos. A LGC cursa com grave resistência à insulina (RI), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia, condições bem reconhecidas como importantes fatores de risco cardiovascular (RCV), pois, predispõem à aterosclerose e aumentam a morbi-mortalidade cardiovascular (GARG, 2004).

A literatura traz poucos estudos avaliando as alterações cardiovasculares secundárias a LGC, sendo essas, na sua maioria, relatos de complicações mais tardias (FARIA, et al., 2009).

A disfunção endotelial (DE) é a alteração inicial da aterosclerose. A DE tem sido alvo constante de estudos uma vez que permite o diagnóstico precoce de indivíduos com maior RCV e, por ser um evento potencialmente reversível, possibilita a intervenção terapêutica mais efetiva (LERMAN & ZEIPHER, 2005). Contudo, não há trabalhos descritos em pacientes com LGC.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### **Lipodistrofia Generalizada Congênita**

#### Aspectos históricos e epidemiológicos

A lipodistrofia generalizada congênita (LGC) ou Síndrome Berardinelli- Seip foi descrita em dois pacientes brasileiros por Waldemar Berardinelli em 1954, e no ano de 1959 por Seip em três pacientes. É uma doença rara cujo padrão de transmissão é autossômico recessivo (BERARDINELLI, 1954; SEIP, 1959).

A prevalência dessa doença é muito baixa, acometendo 1:10.000.000 de nascidos vivos, mas acredita-se que de cada quatro casos apenas um seja relatado. Mais de trezentos casos têm sido relatados na literatura médica (GARG; MISRA, 2004). Portanto, existe maior predomínio em alguns locais no mundo como Líbano, Brasil, Portugal e Omã, com uma prevalência estimada de 1:25.000 até 1:1.000.000 (RAJAB et al., 2005). Geralmente, ocorre nas famílias com histórico de doenças autossômicas recessivas, outro aspecto, é a alta frequência de casamentos consanguíneos pode aumentar a presença de homozigotos na população, levando ao aumento da incidência de certas condições, devido ao efeito fundador e também ao aparecimento de novas mutações (CHKIOUA et al., 2011).

Trata-se de uma doença caracterizada pela ausência total ou quase total do tecido adiposo corporal, incluindo tecido adiposo periférico ( subcutâneo), cavidades intra-abdominal e intratorácica, medula óssea e glândulas paratireóides. A ausência do tecido adiposo em diversos compartimentos corporais acaba comprometendo a sua função de armazenamento e de atividade metabólica, predispondo o surgimento das diversas manifestações clínicas típicas da doença (GARG, 2000).

A figura 1 mostra as características fenotípicas dos dois primeiros casos de LGC descritos por Berardinelli em 1954.

**Figura 1** - Características fenotípicas dos dois primeiros casos descritos de pacientes com lipodistrofia generalizada congênita



Legenda: A: brasileiro, procedente do Ceará, masculino, 6 anos. B: brasileiro, procedente do Ceará, masculino, 2 anos. (Adaptado de BERARDINELLI, 1954)

#### Manifestações clínicas e laboratoriais

Os indivíduos afetados apresentam escassez de tecido subcutâneo e musculatura proeminente desde o nascimento e podem ser diagnosticados nos primeiros meses de vida. Outras características também observadas na infância são apetite voraz, crescimento linear acelerado, idade óssea avançada e *acanthosis nigricans*. Podem estar presentes hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenomegalia, hérnia ou protrusão umbilical e lesões ósseas. Em geral, a hepatomegalia está associada á esteatose hepática podendo evoluir para estados mais graves como esteato-hepatite e cirrose (SEIP; TRYGSTAD, 1996; AGARWAL; VAN MALDERGEM et al., 2002; GARG, 2003).

A cardiomiopatia e retardo mental têm ocorrência variável. As pacientes do sexo feminino podem apresentar hirsutismo, clitoromegalia, irregularidade menstrual e síndrome dos ovários policísticos (SOP). Menarca e pubarca precoce podem ser encontradas (GARG; MISRA, 2004; SEIP, 1959; WESTVIK, 1996).

É importante destacar que devido ao déficit de tecido adiposo metabolicamente ativo, há deficiência importante e significativa de leptina e adiponectina e conseqüentemente, redução da biossíntese de triglicérides e fosfolipídeos, levando ao acúmulo anormal destes em outros órgãos, como fígado e musculatura esquelética. A hipertrigliceridemia pode ser grave e levar a episódios de pancreatite de repetição (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004).

A gordura ectópica excede sua capacidade de armazenamento e de oxidação, levando a redução da utilização da glicose pela musculatura esquelética. Essa condição propicia maior produção hepática de glicose, aumentando o fluxo de ácido graxos livres. Essas condições favorecem o desenvolvimento de esteatose hepática, dislipidemia, resistência a insulina e diabetes mellitus (DM) (GOODPASTER; KELLEY, 1998; PHILLIPS et al., 1996; WAJCHENBERG, 2000; GARG, 2006).

O DM é de controle extremamente difícil e ocorre em geral durante a puberdade, mais em alguns casos pode acometer faixas etárias mais precoces. A neuropatia, retinopatia, neuropatia são mais frequentes nesta população e se desenvolve com menos tempo de doença, sendo causas importantes de morbidade e mortalidade (GARG; CHANDALIA; VUITCH, 1996; ROSSETTI et al., 1997; GARG; MISRA, 2004).

### Bases moleculares

Antes das pesquisas relacionadas ao estudo molecular, a classificação das lipodistrofias era embasada em características clínicas, principalmente no padrão e na extensão da perda de tecido adiposo e na evidência de hereditariedade.

Lembrando que na última década, houve considerável progresso, devido a ocorrência na elucidação das bases moleculares das lipodistrofias genéticas, relacionando-as a pelo menos 11 *loci* gênicos, sendo quatro deles (*BSCL1-4*) relacionados especificamente a LGC (GARG, 2011). Dois destes genes são responsáveis por 95% dos casos de LGC: *BSCL1/AGPAT2*, localizado no cromossomo 9q34.3, que codifica a enzima 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferase 2 (AGPAT2) e está associado com LGC tipo 1; e *BSCL2/Seipin* (Berardinelli-Seip *Congenital Lipodystrophy*

2) localizado no cromossomo 11q13, responsável pela

codificação da proteína seipina, associado com LGC tipo 2 (BOUTET et al., 2009; MAGRE et al., 2003).

Desde então, pesquisadores vem buscando maior detalhes de genes candidatos, o que possibilitou a identificação de dois outros genes, *BSCL3/CAVI* (*Caveolin1*), presente no cromossomo 7q31.3 e associado a LGC tipo 3 (KIM et al., 2008), e *BSCL4/PTRF* (*polymerase I and transcript release factor*), que fica no cromossomo 17q21 e associa-se a LGC tipo 4 (HAYASHI et al., 2009). A LGC tipo 3 é caracterizada por ausência de gordura corporal, baixa estatura e resistência a vitamina D (apenas um caso descrito). A LGC tipo 4, por sua vez, apresenta-se com quadro clínico de ausência de gordura corporal, miopatia congênita, estenose pilórica, cardiomiopatia, arritmias cardíacas e instabilidade atlanto-axial.

Recentemente, algumas pesquisas realizadas por Knebel et al. (2013), ao estudarem um indivíduo com fenótipo de lipodistrofia generalizada congênita e resistência a insulina, cujo estudo genético foi negativo para mutações nos 4 *loci* mais conhecidos, puderam identificar uma mutação de ponto em homozigose no gene *c-fos* (c.-439, T→A) aspecto que ainda não havia sido descrita (KNEBEL et al., 2013). O c-Fos é um fator de transcrição membro do complexo AP-1, essencial à iniciação do processo de diferenciação do adipócito (WHITE; STEPHENS, 2010).

Verifica-se dessa forma, que a mutação encontrada causa um novo complexo proteína/DNA, que reduz ubiquamente a expressão basal e indutível do promotor c-Fos, que também afeta consideravelmente os genes envolvidos em múltiplas vias metabólicas, inclusive na cascata de sinalização do fator de crescimento insulina símile-1 (IGF-1) e da insulina (KNEBEL et al., 2005). Assim, constata-se que essa mutação no *c-fos* pode estar associada ao desenvolvimento de LGC (KNEBEL et al., 2013).

As duas formas mais descritas na literatura médica é a de LGC que são as do tipo 1 (mutação do *AGPAT2*) e tipo 2 (mutação do *BSCL2*). Na tabela 1 pode ser observado as suas principais características, como descritas abaixo.

**Tabela 1.** Características clínicas e laboratoriais da lipodistrofia generalizada congênita do tipo 1 e 2

	<b>LGC 1</b> (gene <i>AGPAT2</i> )	<b>LGC 2</b> (gene <i>BSCL2</i> )
<b>IMC (critérios da OMS)</b>	<b>Normal ou Baixo peso</b>	<b>Normal ou Baixo peso</b>
<b>Perda de gordura facial</b>	++++	++++
<b>Perda de gordura mecânica</b>	0	++++
<b>Gordura no tronco e glúteos</b>	↓↓↓↓	↓↓↓↓
<b>Gordura na medula óssea (preservada apenas nas mutações de <i>CAVI</i> e <i>PTRF</i>)</b>	↓↓↓↓	↓↓↓↓
<b>Esteatose hepática</b>	+++	+++
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Muito comum</b>	<b>Muito comum</b>
<b>Idade de início do diabetes mellitus</b>		
<b>Hipertensão arterial</b>	<b>Rara</b>	<b>Rara</b>
<b><i>Acanthosis nigricans</i></b>	<b>Presente</b>	<b>Presente</b>
<b>Hirsutismo</b>	<b>Pode estar presente</b>	<b>Pode estar presente</b>
<b>Desenvolvimento sexual</b>	<b>Sem alterações</b>	<b>Genitália externa com pseudo-hipertrofia</b>
<b>Hiperinsulinemia de jejum</b>	++++	+++
<b>Hipertrigliceridemia</b>	+++	+++
<b>HDL-c baixo</b>	0 a ++	0 a ++
<b>Leptina</b>	↓↓↓	↓↓↓↓
<b>Adiponectina</b>	↓↓↓↓	↓↓↓↓
<b>Retardo mental</b>	<b>Ausente</b>	<b>Possível</b>
<b>Cardiomiopatia</b>	<b>Risco</b>	<b>Alto risco</b>
<b>Cistos ósseos</b>	<b>Possível</b>	<b>Possível</b>

Fonte: Adaptado de Hegele *et al.* (2007) e Garg (2011). Abreviaturas (tabela 2): 0: ausente; + a ++++: presente ou aumentado, em graus variáveis; ↓ a ↓↓↓↓: diminuído, em graus variáveis; LGC 1: lipodistrofia generalizada congênita tipo 1; LGC 2: lipodistrofia generalizada congênita tipo 2; *AGPAT2*: 1-acilglicerol-3-fosfato aciltransferase tipo 2; *BSCL2*: Berardinelli-Seip *Congenital Lipodystrophy* type 2; *CAV1*: *Caveolin 1*; *PTRF*: *polymerase I and transcript release factor*; IMC: índice de massa corpórea; OMS: Organização Mundial da Saúde.

No contexto brasileiro, essa doença ocorre em diferentes regiões, sendo que somente no Rio Grande do Norte, há um grande grupo de pelo menos quinze famílias, que, em sua maioria, apresentaram a mutação em homozigose 669insA no gene *BSCL2*, também ocorre em Minas Gerais, duas famílias em Minas Gerais que apresentaram uma deleção de 1036 pb (incluindo os éxons 3 e 4) do gene *AGPAT2* e uma família em São Paulo que apresenta a inserção 645insAA no éxon 4 do gene *BSCL2* (FU et al., 2004; GOMES et al., 2004; MIRANDA et al., 2009).

O tecido adiposo é reconhecido como órgão dinâmico e com capacidade de secretar diversos hormônios e citocinas que repercutem nos fatores de crescimento e em outros peptídeos com ação endócrina e parácrina. Sua ausência causa profundas anormalidades metabólicas que caracterizam a LGC e podem resultar no comprometimento da função de múltiplos órgãos e sistemas, respondendo pela maioria das manifestações clínicas dessa doença (GARG, 2006).

Algumas dessas características como diabetes, dislipidemia, a aterosclerose e a mortalidade cardiovascular parecem comprometer mais precocemente alguns tipos de LGC (GARG, 2004). Maldergen et al. (2012) descreveu uma série de casos com 70 pacientes com LGC provenientes de diversos países, dos quais 45 apresentavam mutação do gene *BSCL2* e 21 do gene *AGAT2*. Observou-se mortalidade precoce, entre 14 e 35 anos, em 7/45 dos indivíduos com mutação do *BSCL2*, sendo três por insuficiência cardíaca, duas por insuficiência renal, uma por falência hepática e uma por causa desconhecida. Ao contrário, todos os 21 casos com mutação no gene *AGPAT2* se encontravam vivos até o término do estudo.

Salienta-se que as profundas anormalidades metabólicas que caracterizam a LGC podem resultar em comprometimento importante da função de múltiplos órgãos e sistemas, podendo culminar em mortalidade precoce.

### 3.2 Relações entre tecido adiposo, controle metabólico e regulação hormonal

#### 3.2.1 Ações das proteínas codificadas pelos genes AGPAT2, BSCL2, CAV1 e PTRF sobre o metabolismo lipídico

O tecido adiposo exerce ações lisogênicas e lipolíticas as ações lisogênicas sobre o metabolismo lipídico são a biossíntese incorporação e armazenamento de triglicerídeos, enquanto as lipolíticas consistem na liberação de ácidos graxos livres e glicerol (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

A biossíntese dos triglicerídeos no tecido adiposo esta descrita na figura 2. Ela se inicia com acilação do glicerol-3-fosfato pela enzima glicerol- 3- fosfato- aciltransferase (GPAT) formando o ácido lisofosfatidico (1-acilglicerol- 3- fosfato). Este é acilado pelas AGPATs para formar o ácido fosfatidico. Após a remoção do grupamento fosfato pela fosfatase o ácido fosfatidico é reduzido a diacilglicerol (DAG). O DAG é acilado pelas diacilglicerolaciltransferases produzindo triglicerídeos. Assim as AGPATs são enzimas importantes envolvidas na biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídios a partir do glicerol- 3 – fosfato (GARG, 2001).

Cada uma das 11 isoformas classificadas de AGPATs é codificada por um gene distinto, sendo que tem expressão tecidual e propriedades bioquímicas diferenciadas (AGARWAL; GARG, 2010; TAKEUCHI; REUE, 2009). AGPAT2 é altamente expressa no tecido adiposo, e sua deficiência pode causar lipodistrofia por limitar a biossíntese de triglicerídeos e fosfolipídios (AGARWAL; GARG, 2003).

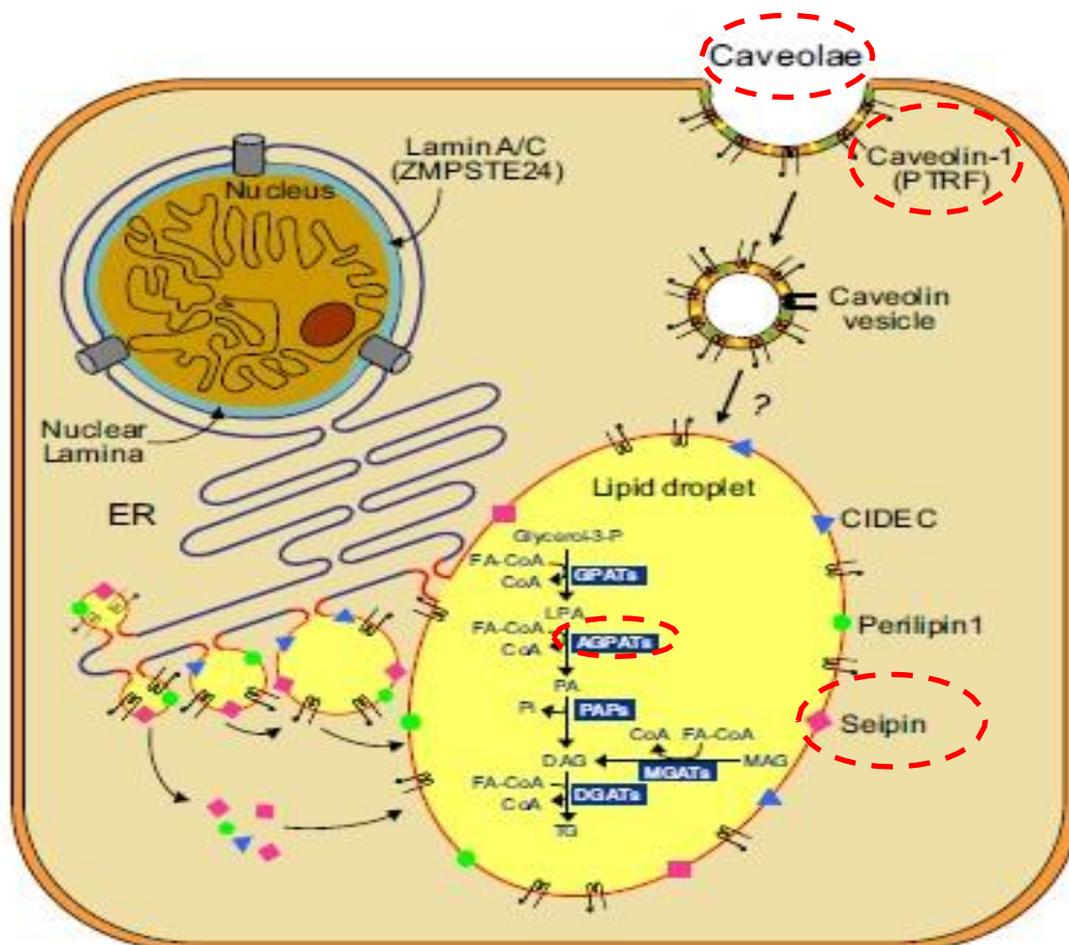
A seipina é uma proteína essencial, pois, participa da formação da gotícula lipídica e também pode estar envolvida na diferenciação do adipócito (FEI et al., 2008; PAYNE et al., 2008; SZYMANSKI et al., 2007).

A caveolina-1 é um componente integral do cavéolo, que são microdomínios vistos em abundância na membrana dos adipócitos. A caveolina-1 liga-se aos ácidos graxos e transloca-os às gotículas lipídicas. O PTRF (*polymerase I and transcript release factor*), também conhecido como cavina, está envolvido na biogênese do cavéolo e regula a expressão das caveolinas 1 e 3 (GARG; AGARWAL, 2008).

Alterações genéticas que levam a deficiência da AGPAT2, da seipina e da caveolina resultam em lipodistrofia e complicações metabólicas (GARG; AGARWAL, 2009). A redução da atividade enzimática da AGPAT2 prejudica a síntese de triglicerídeos e causa disfunção do adipócito pela deficiência de fosfolipídios (AGARWAL; BARNES; GARG, 2004). A deficiência de seipina compromete a diferenciação do adipócito e a formação da gotícula lipídica já a deficiência da caveolina 1 compromete além da diferenciação de lipócitos e formação da gotícula lipídica, o transporte de lipídeos do cavéolo (GARG; AGARWAL, 2009).

A figura 2 resume e caracteriza a biossíntese dos triglicerídeos e a formação da gotícula lipídica no adipócito e as principais vias acometidas na LGC.

**Figura 2** – Biossíntese de triglicerídeos e formação da gotícula lipídica no adipócito



Legenda: Descrição da via clássica de síntese de triglicerídeos dentro do adipócito por ação das AGPATs e seu armazenamento nas gotículas lipídicas formadas a partir do retículo endoplasmático. A seipina expressa na membrana participa da fusão das pequenas gotículas de gordura, formando uma gotícula maior. A cavolina-1 tem a sua expressão na membrana celular regulada pelo gene PTRF. Ela participa da estrutura do cavéolo que, por endocitose da membrana celular as forma vesículas de caveolina e são responsáveis pelo transporte de ácidos graxos para dentro das gotículas (GARG; AGARWAL, 2008).

### 3.2.2 Tecido adiposo como órgão endócrino: ações da leptina e da adiponectina

#### 3.2.2.1 Leptina

A leptina é um hormônio produzido exclusivamente pelos adipócitos, produto do gene *Ob*, constituído por 167 peptídeos, descoberto por Zhang e colaboradores em 1994 (ZHANG et al., 1994).

Existe uma correlação fortemente positiva entre a percentagem de gordura corporal e os níveis de leptina tanto em humanos quanto em animais, o que vem sendo amplamente demonstrado em vários estudos (ZHANG et al., 1994; CONSIDINE et al., 1996; PARDINI et al., 1998). Contudo essa mesma relação não é observada com a gordura corporal (CONSIDINE et al., 1996; BRAY; YORK, 1997).

Acredita-se que a leptina seja responsável pela sinalização para o sistema nervoso central (SNC) da reserva energética existente, ou seja, da adequação ou inadequação dos depósitos de gordura. Essa sinalização induz uma resposta apropriada do sistema nervoso central na ingesta alimentar e no gasto energético (BRAY; YORK, 1997). Sendo assim, níveis baixos de leptina indicariam baixa reserva de tecido adiposo e aumentariam a ingesta alimentar, orientando o organismo a se adaptar a esta condição (AHIMA et al., 1996).

A leptina funciona como principal “adipostato” na regulação da ingesta calórica e do gasto energético. A ativação de seus receptores no núcleo arqueado do hipotálamo leva à repressão de vias orexígenas (neuropeptídeo Y, peptídeo ligado ao Agouti) e liberação de vias anorexígenas (pró-opiomelanocortina, CART - transcritos relacionados à cocaína e à anfetamina). A manutenção da homeostase normal dos ácidos graxos fora dos adipócitos também pode requerer a contenção da lipogênese pela leptina (RABE et al., 2008).

A leptina também atua no metabolismo da glicose reduzindo o acúmulo de triglicerídeos no hepatócito e a resistência a insulina, pois inibe o acúmulo de triglicerídeos hepático e nas células musculares esqueléticas. A leptina também parece modular a atividade das células beta-pancreáticas (PARDINI et al., 1998; STORZ et al., 1999). Modelos animais lipodistrofícos demonstraram relação da RI e da hipoleptinemia que melhorava após a administração de leptina (SHIMOMURA et al., 1999; BERG, 2000).

### 3.2.2.2. Adiponectina

A adiponectina foi descrita em 1995 e 1996 por quatro grupos que trabalhavam independentemente, razão pela qual recebeu diversas nomenclaturas tais como *apM1 - adipose most abundant gene transcript 1*; *Acrp30 - adipocyte complement-related protein of 30kDa*; *adipoQ* e *GBP28 - gelatin binding protein of 28kDa* (KERSHAW; FLIER, 2004; PRIOR et al., 2009).

É uma proteína codificada pelo gene *ADIPOQ* no cromossomo 3q27 e é composta de 227 aminoácidos. É produzida exclusivamente pelo tecido adiposo sendo encontrada em maior quantidade no tecido subcutâneo em comparação a gordura visceral e esta fortemente associada ao diabetes tipo 2 e à síndrome metabólica (KERSHAW; FLIER, 2004; PRIOR et al., 2009).

Na área médica está bem estabelecida e em evidência uma poderosa correlação inversa entre adiponectina e resistência à insulina e estados inflamatórios, enfatizando a notável capacidade antidiabetogênica e antiinflamatória desta adipocitocina (DAMIANI; DAMIANI, 2013).

Vários mecanismos têm sido descritos na literatura no decorrer dos anos com a finalidade de explicar os efeitos metabólicos da adiponectina: no fígado, dessa forma, aumentando a sensibilidade à insulina, reduz o influxo de ácidos graxos não esterificados, aumenta a oxidação de ácidos graxos e reduz a liberação de glicose. No músculo, a adiponectina estimula a utilização de glicose e a oxidação de ácidos graxos. Na parede vascular inibe a adesão de monócitos, reduzindo a expressão de moléculas de adesão, inibe a transformação de macrófagos em células espumosas (fase inicial da aterogênese) e reduz a proliferação de células de músculo liso em resposta a fatores de crescimento. Além disso, aumenta a produção de óxido nítrico pela célula endotelial e estimula a angiogênese. Todos esses efeitos são mediados pelo aumento da fosforilação dos receptores de insulina, ativação da proteinoquinase dependente de AMP e modulação da via do fator nuclear kB (CHANDRAN et al., 2003; DIEZ; IGLESIAS, 2003).

No entanto, nas lipodistrofias, devido à redução do tecido adiposo metabolicamente ativo, há níveis séricos reduzidos de adiponectina, levando às consequências metabólicas citadas anteriormente (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004).

### 3.3 Lipodistrofia generalizada congênita e resistência à insulina

A insulina inibe a gliconeogênese e glicogenólise reduzindo a produção hepática de glicose, aumenta sua captação periférica do tecido muscular e adiposo regulando assim sua homeostase. Além disso, ela estimula a lipogênese no hepatócitos e adipócitos, reduz a lipólise, aumenta a síntese protéica e inibe sua degradação, e altera a quantidade de ácidos graxos livres liberados pela gordura visceral, o que modula a sensibilidade hepática a insulina e regula a produção de glicose (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

Os mecanismos relacionados à resistência à insulina em pacientes com LGC são complexos, uma vez que eles apresentam grave resistência periférica e hepática à ação da insulina (PARDINI et al., 1998; GARG; MISRA, 2004). Observa-se que a grave resistência à insulina existente desde o nascimento possa ser inicialmente compensada pela hiperinsulinemia, mantendo-se um estado euglicêmico por um tempo variável. Entretanto, o acúmulo gradual de amilóide nas ilhotas pancreáticas e a atrofia das células beta podem levar à hiperglicemia franca e ao desenvolvimento de DM (GARG et al., 1996; GARG; MISRA, 2004).

O acúmulo de triglicerídeos que ocorre no fígado e na musculatura esquelética contribui para a resistência à insulina (CHANDALIA et al., 1995; SHIMOMURA et al., 1999; GARG; MISRA, 2004). Além disso, a deposição de ácidos graxos em locais não usuais, como nas ilhotas de Langerhans, poderia torná-las resistentes aos efeitos da insulina sobre a captação da glicose (SHIMOMURA et al., 1999).

A alteração no metabolismo dos ácidos graxos também leva à resistência à insulina. O aumento do NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e acetilcoenzima A (acetilCoA) intra-mitochondriais parece ser o mecanismo envolvido na diminuição da captação de glicose secundário ao aumento dos ácidos graxos livres. Dessa forma, ocorre a inibição da fosfofrutoquinase e, posteriormente, da hexoquinase II com a elevação da concentração de glicose intracelular. Outra possibilidade seria que a inibição do transporte de glicose ou da atividade de fosforilação precedessem as alterações na síntese de glicogênio e oxidação de glicose induzida pelos ácidos graxos (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O aumento dos metabólitos intracelulares de ácidos graxos leva a fosforilação de serina/treonina para o receptor de insulina 1 (IRS-1) por ativação da cascata da quinase da serina/treonina via proteína quinase C delta. Como o IRS-1 fosforilado em serina não se liga nem ativa a fosfodiesterase 3 quinase (PI-3) o transporte de glicose fica diminuído e ocorre um estímulo de várias outras manifestações da resistência à insulina. Os ácidos graxos livres podem, por exemplo, interferir na expressão, transcrição e recrutamento do GLUT- 4 (transportador de

glicose tipo 4) na superfície celular, podem reduzir o *clearance* hepático de insulina, e aumentar a produção hepática de glicose (CARVALHO et al., 2006).

### **3.4 Função endotelial**

#### **3.4.1 O endotélio normal**

O endotélio é um órgão parácrino formado por uma única camada de células que possui funções homeostáticas vitais como o controle sobre a coagulação, o tônus vascular, a migração de células musculares lisas e a função das plaquetas e leucócitos (VERMA; ANDERSON, 2002). As células endoteliais podem liberar uma variedade de substâncias que ajudam a manter a homeostase, incluindo vasodilatadores, como óxido nítrico (ON), prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e bradicininas, bem como vasoconstritores, como endotelina-1 e tromboxane A<sub>2</sub>. Em condições normais, há um equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras que mantêm a homeostase vascular (VERMA; ANDERSON, 2002).

Os vasos sanguíneos são capazes de responder a estímulos fisiológicos e farmacológicos. A habilidade de regular o seu próprio tônus e ajustar o fluxo sanguíneo em resposta as alterações locais confere às células endoteliais humanas um importante papel na regulação da estrutura e tônus vascular (VALLANCE; COLLIER; MONCADA, 1989; LYONS; WEBSTER; BENJAMIN, 1994).

A modulação destas respostas pela idade e por doenças associadas leva à disfunção endotelial, que tem se tornado um marco de doença vascular e um preditor de eventos cardiovasculares maiores.

### 3.4.2 Papel do óxido nítrico na função endotelial

O ON é um gás volátil de baixo peso molecular presente em todos os tecidos, que facilmente se difunde através das membranas celulares, como a superfície endotelial, alcançando a camada muscular lisa da parede arterial. O ON ativa a guanilatociclase solúvel e aumenta a concentração intracelular de guanosina monofostato cíclica (GMPc), que por sua vez, regula a concentração de cálcio citosólico, causando relaxamento do músculo liso e vasodilatação (LOSCALZO; WELCH, 1995).

O óxido nítrico desempenha um papel chave na manutenção do tônus e reatividade vascular, sendo o principal determinante do tônus basal da musculatura lisa dos vasos. O ON é sintetizado a partir da L-arginina, através da enzima óxido-nítrico sintase (NOS)(MONCADA; HIGGS, 1993)

Diversos fatores estimulam a liberação do ON no endotélio, sendo o mais importante, o estresse de cisalhamento causado pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo (COOKE; TSAO, 2001). O estresse de cisalhamento promove produção persistente de ON, mantendo uma vasodilatação constante e proporcional à quantidade de ON liberada no endotélio (LUDMER et al., 1986).

O ON também é considerado uma molécula antiaterogênica (COOKE; TSAO, 1994), pois inibe a coagulação pelo aumento do fluxo sanguíneo, reduz a permeabilidade vascular, inibe a adesão e agregação plaquetária, inibe a migração e adesão de leucócitos para o espaço subendotelial, inibe a migração e proliferação de células musculares lisas, reduz a expressão de moléculas de adesão, reduz a oxidação tissular e inibe a oxidação da lipoproteína de baixa densidade, inibe a ativação de fatores trombogênicos e inibe as citocinas pró-aterogênicas e pró-inflamatórias (VANHOUTTE et al., 2009).

#### 3.4.2.1 Vasodilatação endotélio-dependente e endotélio-independente

Por outro lado, a vasodilatação endotélio-independente ocorre quando o nitrato atua como doador de ON e diretamente libera GMPc nas células musculares lisas, causando

vasodilatação que não depende da resposta endotelial. Antagonistas do cálcio também interagem com os canais de cálcio voltagem-dependentes, inibindo a contratilidade da musculatura lisa e promovendo vasodilatação não mediada pelo endotélio (GARCIA, G.; CRUZ, 2013).

### 3.4.3 Disfunção endotelial

A disfunção endotelial (DE) é um evento reversível caracterizado por um desequilíbrio entre os mediadores responsáveis pelo tônus vascular a agregação plaquetária, a coagulação e a fibrinólise. A DE muitas vezes é descrita como alteração no relaxamento do endotélio relacionado à diminuição de ON. Entretanto, outras substâncias vasoativas também derivadas do endotélio (prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado de endotélio, endotelina 1, angiotensina II e tromboxano A2) podem estar envolvidos nesse processo (MOMBOULI; VANHOUTTE, 1999).

Dessa forma, a redução na biodisponibilidade de fatores vasoativos com propriedades anti inflamatórias, vasodilatadoras e anticoagulante resultam em maior tendência a vasoconstrição, trombogenicidade e proliferação celular anormal. Assim, a disfunção endotelial exerce papel fundamental no surgimento e progressão de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial e a aterosclerose (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; ; ROSS, 1999; WIDLANSKY et al., 2003).

Quando a DE ocorre nos vasos coronarianos ou periféricos ela é um preditor independente de eventos cardiovasculares a redução na produção de ON pelas células endoteliais. A alteração na via da L-arginina-ON se relaciona com a redução do ON endotelial. Este é o provável mecanismo comum entre dano endotelial e aterosclerose (LIBBY; RIDKER; MASERI, 2002; LERMAN; ZEIHNER, 2005; YEBOAH et al., 2009).

A disfunção endotelial é uma alteração funcional precoce na aterogênese, que antecede o aparecimento de placas, e, certamente, precede a detecção clínica da doença aterosclerótica. Adicionalmente, pode contribuir para o aparecimento de manifestações clínicas da aterosclerose, já que pode interagir com o componente fixo da placa

Aterosclerótica precipitando uma obstrução dinâmica através do estímulo para a trombose e vasoespasmo (WIDLANSKY et al., 2003; LERMAN; ZEHER, 2005).

A interação endotelial com os componentes celulares sanguíneos e da parede celular pode ser alterado por inúmeros fatores pró-inflamatórios tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hiperglicemia e doenças inflamatórias (LIBBY et al., 2002; WIDLANSKY et al., 2003).

### **3.5 Inter-relações entre endotélio, resistência à insulina e adipocitocinas**

#### **3.5.1 Disfunção endotelial e resistência à insulina**

A disfunção endotelial já foi observada em diversas condições metabólicas e cardiovasculares como obesidade, intolerância à glicose, diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. Carvalho et al., (2006) demonstraram que pacientes obesos sem DM apresentavam DE, embora muitos desses apresentassem intolerância a glicose. Tem sido amplamente demonstrado que condições relacionadas à resistência a insulina tem sido fortemente associada à disfunção endotelial (FERRANNINI, 1997; HSUEH; LYON; QUINONES, 2004).

É possível se detectar a disfunção endotelial na artéria coronária em indivíduos jovens e obesos que apresentam resistência a insulina antes mesmo do desenvolvimento de alterações metabólicas mais graves. O mesmo foi observado em irmãos e filhos não diabéticos de portadores de DM2. Dessa forma, portadores de resistência a insulina apresentam alteração da resposta vascular. Essas alterações se relacionam à sinalização da insulina na vasculatura endotelial (HSUEH et al., 2004).

A insulina tem ação vasodilatadora ao qual em parte se deve a produção de ON. Em pacientes com DM a vasodilatação mediada pelo ON está diminuída, possivelmente por aumento da inativação do ON. É provável que isso ocorra devido ao aumento do seu metabolismo ou a uma resposta alterada do músculo liso a sinalizações da via da guanilato ciclase (CARVALHO et al., 2006).

### 3.5.2 Ações da leptina sobre a função endotelial

Estudos imunohistoquímicos do tecido vascular demonstraram que a leptina e duas isoformas de receptores de leptina (RL) estão presentes nas células endoteliais e na musculatura lisa das veias e artéria umbilical (AKERMAN; LEI; RAO, 2002). Posteriormente, Knudson et al. (2005) mostraram que a isoforma longa do RL também se encontra expressa nas células endoteliais das artérias coronárias humanas. A ativação dos RL no endotélio pode iniciar uma cascata de sinalização, resultando em ativação da NOS e promovendo produção de ON.

Estados de hiperleptinemia, como a obesidade, podem cursar com resistência à leptina de origem multifatorial (CONSIDINE et al., 1996; FAROOQI et al., 2007) que se manifesta de forma seletiva em diferentes tecidos (MARK et al., 2002). Observa-se estado de resistência à leptina no hipotálamo de obesos, enquanto a resposta à leptina no sistema nervoso simpático e miocárdio permanece intacta (MARTIN; QASIM; REILLY, 2008).

Ainda não está clara a relação da resistência a leptina no tecido vascular. Concentrações elevadas de leptina reduzem a vasodilatação mediada por acetilcolina em coronárias de animais saudáveis. Entretanto, em animais expostos a uma alimentação rica em gordura não se observa esse efeito o que sugere possíveis mecanismos de resistência a insulina a nível vascular (KNUDSON et al., 2005).

Estudos em ratos obesos demonstraram redução na produção de ON mediada por leptina e que esta era independente dos níveis de insulina, glicemia, perfil lipídico, pressão arterial e da sensibilidade a insulina sugerindo ser um efeito primário da leptina não associada a complicações da obesidade (BELTOWSKI; WOJCICKA; JAMROZ, 2003).

Esses resultados sugerem que a hiperleptinemia crônica pode estar associada a uma redução da expressão dos RL promovendo uma diminuição de seus efeitos vasodilatadores mediados pelo oxonitrico (COATMELLECC-TAGLIONI et al., 2003; GU et al., 2004).

Embora a obesidade seja um estado associado com comprometimento da vasodilatação endotélio dependente (VED) e disfunção endotelial (PERTICONE et al., 2001; VAN GUILDER et al., 2006), estudos *in vitro* tem mostrado que a leptina tem efeito estimulatório sobre a produção de ON (FRUHBECK, 1999), via ativação da NOS (KIMURA et al., 2000) e do EDHF (LEMBO et al., 2000).

Por outro lado, a leptina também pode mediar ativação do SNS, inflamação vascular e estresse oxidativo levando a aumento do tônus vascular e **prejuízo da vasodilatação**. Esses resultados paradoxais levaram ao desenvolvimento da “teoria do contrabalanço” (BELTOWSKI, 2012). De acordo com essa teoria, em condições normais *in vivo*, os efeitos vasodilatadores e vasoconstritores da leptina são contrabalanceados um pelo outro, levando a um efeito hemodinâmico neutro (BROOK et al., 2007).

### 3.5.3 Ações da adiponectina sobre a angiogênese e a função endotelial

Estudos clínicos tem demonstrado prejuízo na produção de NOS e redução da VED em indivíduos com redução dos níveis de adiponectina. Estudos em animais *knockout* para adiponectina tem mostrado significativa redução na VED (OUCHI et al., 2003). A adiponectina tem sido associada a aumento da produção de ON nas células endoteliais através da ativação da via fosfatidil inositol quinase-3 (PI-3/Akt) (CHEN et al., 2003).

Os efeitos deletérios da hiperglicemia em sujeitos obesos e diabéticos incluem a redução das células progenitoras endoteliais circulantes, promovendo prejuízos na reparação endotelial. Estudos tem demonstrado que a adiponectina promove migração de células progenitoras endoteliais e aumenta a fosforilação da NOS e Akt, aumentando a produção de ON.

É interessante ressaltar que os efeitos da adiponectina sobre a ativação da NOS e produção de ON pelas células endoteliais propiciam seus efeitos antiinflamatórios. Nesse contexto, estudos *in vivo* tem demonstrado que o bloqueio da NOS leva a redução do efeito protetor da adiponectina, levando a aumento da adesão leucocitária mediada pelo fator de necrose tumoral alta (TNF- $\alpha$ ) (OUEDRAOGO et al., 2007).

Os níveis reduzidos de adiponectinas observados em algumas doenças metabólicas estão relacionados ao processo inflamatórios que são fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (WEYER et al., 2001). Além disso, adiponectina inibe a resposta inflamatória endotelial pela a inativação do TNF- $\alpha$ , e NF kappa beta reduzindo a expressão do VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina (OUCHI et al., 2000).

Adiponectina também tem sido implicada na inibição do acúmulo lipídico nos monócitos através da supressão dos receptores de lipoproteína de baixa densidade oxidadas *scavenger* classe A (OUCHI et al., 2001) e na redução da proliferação da musculatura lisa

vascular, via inibição de fator de crescimento derivado das plaquetas BB, fator de crescimento fibroblástico básico e fator de crescimento epidérmico ligado à heparina (WANG, Y. et al., 2005).

### 3.5.4 Principais métodos de avaliação clínica da função endotelial

Grande ênfase tem sido dada ao estudo da disfunção endotelial, já que ela pode ter implicação em avaliações prognósticas como fator de risco incremental e ser alvo de intervenções terapêuticas, inclusive para prevenção primária de doenças cardiovasculares.

A avaliação clínica da função endotelial se baseia principalmente na regulação do tônus arterial pelo endotélio. Dessa forma, se pretende investigar sua capacidade de produção e liberação de ON quando estimulado por fármacos ou por alterações do fluxo sanguíneo (FLAMMER et al., 2012; WIDLANSKY et al., 2003). Esses dois estímulos em geral são responsáveis pela vasodilatação do endotélio e, portanto, dependente de ON (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980; JOANNIDES et al., 1995).

#### 3.5.4.1 Métodos invasivos

O primeiro método invasivo foi demonstrado por Ludmer et al. (1986) após a infusão intracoronária de acetilcolina e avaliação da reatividade dessas artérias através de angiografia coronariana quantitativa. Esse estudo contribuiu para mudança do paradigma que considerava a aterosclerose como uma doença puramente estrutural. Contudo caráter invasivo e sua contraindicação em pacientes com doenças coronária clínica inviabilizavam seu uso como rastreamento (WIDLANSKY et al., 2003; FLAMMER et al., 2012).

Mais recentemente, a técnica de infusão intracoronária de agentes vasoativos tem sido substituída pela utilização da artéria braquial, que é mais acessível e apresenta menor potencial de complicações (TOUSOULIS; ANTONIADES; STEFANADIS, 2005). A infusão de agentes vasoativos na artéria braquial em combinação com o estudo da oclusão venosa por

pletismografia tem sido considerada o padrão-ouro na avaliação da função vascular em indivíduos saudáveis e doentes (WEBB, 1995).

### 3.5.5 Métodos não invasivos

#### 3.5.5.1 Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD)

Com o intuito de avaliar a função endotelial de forma não invasiva, Celemajer et al. (1992) descreveram uma técnica de diagnóstico da disfunção endotelial em artérias de condução, baseando-se no conceito da aterosclerose como doença difusa. Esses autores demonstraram que a FMD na artéria braquial está comprometida em crianças e adultos com hipercolesterolemia familiar, adultos tabagistas e pacientes com doença arterial coronária e sugeriram que a redução da FMD pode indicar uma alteração funcional precoce do sistema arterial na fase pré-clínica da doença vascular.

O teste da reatividade da artéria braquial tornou-se a técnica mais utilizada para avaliação da função endotelial (CORRETTI et al., 2002). Essa técnica consiste na mensuração do diâmetro da artéria braquial através do ultrassom antes e após a hiperemia reativa obtida pela isquemia, provocada pela insuflação de um manqueto de pressão, no antebraço. A resposta da artéria braquial a esse estímulo está relacionada à liberação de NO e à função endotelial coronariana (ANDERSON et al., 1995; JOANNIDES et al., 1995).

A função endotelial é avaliada conforme a porcentagem de dilatação mediada pelo fluxo (FMD) (CORRETTI et al., 2002). Os estudos de Celemajer et al. (1992) mostraram que a FMD é considerada normal quando maior ou igual a 10% quando avaliada em vasos com diâmetro menor que 6 milímetros.

Outros aspectos dessa avaliação vem sendo melhor estudados. A medida do diâmetro basal da artéria braquial associou-se a desfechos clínicos cardiovasculares e a velocidade de fluxo gerado durante a hiperemia reativa está relacionada a fatores de risco e predição de eventos cardiovasculares (WIDLANSKY et al., 2003; YEBOAH et al., 2009).

**Avaliação da função endotelial por FMD em crianças** já foram registradas na literatura em diversos tipos de condições, como crianças nascidas com baixo peso (AKYÜZ et al., 2014), obesidade (TOUNIAN et al., 2001), diabetes mellitus (BABAR et al., 2011), infecção por HIV (BONETTI et al., 2004), insuficiência renal crônica (AGGOUN et al., 2000; LILIEN et al., 2003), coarctação da aorta (AGGOUN; SIDI; BONNET, 2001) e também em controles saudáveis.

Apesar da mensuração da FMD ser um exame não invasivo e que avalia aspectos distintos da função endotelial, alguns problemas dificultam sua execução na prática clínica: é um exame complexo, demorado e altamente dependente do examinador, com uma curva de aprendizado longa (CORRETTI et al., 2002).

### 3.5.2 Tonometria arterial periférica

Um método mais simples de avaliação não invasiva da função endotelial foi desenvolvido por KUVIN e colaboradores em 2003. A tonometria arterial periférica (PAT) é uma técnica que mede variações da amplitude da onda de pulso digital em resposta a hiperemia reativa por meio de sensores pneumáticos colocados nos dedos indicadores (KUVIN et al., 2003; BONETTI et al., 2004; NOHRIA et al., 2006). Esse fenômeno é parcialmente dependente da liberação de ON e os dados obtidos são automaticamente analisados pela PAT e expressos como índice de peremia reativa (RHI) cujo cálculo é realizado por uma fórmula proposta pelo próprio fabricante (KUVIN et al., 2003; BONETTI et al., 2004).

O RHI é definido como a razão entre a amplitude média do pulso digital no braço teste no período de 90 a 150 segundos (s) após a liberação do manguito e a amplitude média do pulso basal antes da oclusão. O resultado desta razão pós/pré-occlusão do braço teste é então dividido pela razão correspondente no braço contralateral, utilizado como um controle para possíveis alterações vasculares sistêmicas durante o teste, e multiplicado por um fator de correção, calculado pelo algoritmo exclusivo do fabricante. O último tem a intenção de ajustar o RHI para a influência do tônus vascular basal (KUVIN et al., 2003).

É um método de fácil execução, operador independente, onde os dados são captados, filtrados e analisados automaticamente por um *software* como previamente descrito (BONETTI et al., 2003).

Em 1999 Schnall e colaboradores utilizaram a PAT pela primeira vez para avaliação da relação entre reatividade vasomotora arterial e apnéia obstrutiva do sono. Posteriormente, a partir de 2001, essa técnica foi adaptada para pesquisa cardiovascular avaliando pacientes com doença coronariana durante atividade física comparando a indivíduos normais (ROZANSKI et al., 2001). Também foram realizados por Chouraqui et al, (2002) estudos com a PAT para pesquisa de

isquemia coronariana durante o testes ergométrico.

Desde então, vários grupos de pacientes e patologias foram avaliados utilizando esta técnica. Em 2003, os primeiros estudos dirigidos para a avaliação da função vascular endotelial com o uso da PAT foram realizados. O RHI mede uma resposta complexa à hiperemia, resultado de mudanças no fluxo e no calibre dos vasos digitais. Bonetti *et al.* (2004) observaram significativa correlação entre disfunção microvascular coronariana e menor resposta hiperêmica periférica com o uso da PAT, sugerindo o papel do teste na avaliação não invasiva da disfunção endotelial coronariana precoce. Eles encontraram uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 85% para um RHI < 1,35 identificar disfunção endotelial coronariana. Esse mesmo estudo mostrou que no grupo controle, o ponto de corte de normalidade do RHI foi de 1,67. Em outro estudo de validação, Matsuzawa *et al.* (2010) demonstraram a capacidade do RHI em prever a presença de doença coronariana obstrutiva em mulheres com dor torácica submetidas à angiografia.

Em 2003 Kuvín e colaboradores mostraram uma correlação significativa entre FMD da artéria braquial e PAT (KUVIN *et al.*, 2003).

A correlação de risco em cardiovascular e disfunção endotelial avaliada pela PAT também foi pesquisada em grandes estudos epidemiológicos, contudo a medida de função endotelial utilizada foi o PAT *ratio* não o RHI (HAMBURG, NAOMI M. *et al.*, 2008; SCHNABEL, RENATE B. *et al.*, 2011).

As diferenças no cálculo do PAT *ratio* é que neste o intervalo utilizado para o seu cálculo é aquele entre 90 e 120 segundos após a oclusão não ocorre ajuste para o tônus vascular e o resultado da razão é transformado para o seu logaritmo natural devido a sua distribuição não normal (HAMBURG; BENJAMIN, 2009; HAMBURG, NAOMI M. *et al.*, 2008). Essa medida foi utilizada, pois inclui o intervalo em que o óxido nítrico é liberado (60 a 120 segundos) e utiliza um intervalo de 90 a 120 segundos após a oclusão onde já foi demonstrado sua maior correlação com fator de risco cardiovascular (HAMBURG, NAOMI M. *et al.*, 2008).

Dois grandes estudos epidemiológicos que utilizaram avaliação pela PAT foram o *Framingham Heart Study* e o *Gutenberg Heart Study* onde 1957 e 5000 respectivamente realizaram o exame. No estudo de Framingham não houve associação com hipertensão arterial na análise multivariada. Porém, no estudo de Gutenberg, houve uma relação positiva entre as pressões arteriais sistólica e diastólica e o PAT *ratio*. No Brasil o estudo Longitudinal da Saúde do adulto (ELSA) que avaliou 1535 participantes relacionou a PAT com os FRCV descritos nos estudos de *Framingham* e *Gutenberg* encontraram uma relação inesperada da raça / cor com a função dilatadora (BRANT, *et al.*, 2014).

Rubinshtein e colaboradores (2010) descreveram que um baixo RHI (compatível com disfunção endotelial) foi um preditor independente de eventos cardiovasculares, além dos fatores de risco tradicionais, após sete anos de seguimento. Outro estudo realizado em portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal, Akiyama e colaboradores (2012) associaram

o RHI a eventos cardiovasculares futuros como fator de risco independente. Já na avaliação incluindo pacientes diabéticos ou portadores de dois ou mais FRC (sendo a maioria doença arterial coronariana) foi identificado que o RHI seria um fator adicional na extratificação de risco desses indivíduos (MATSUZAWA et al., 2013).



A tonometria arterial periférica é um método validado, reprodutível (BRANT et al., 2013), utilizado em vários estudos multicêntricos e de base populacional, além de estudos que avaliaram a melhora da função endotelial em resposta a diversas intervenções clínicas (COLL et al., 2006; FISHER et al., 2003).

Este exame permite ainda uma análise mais ampla da função vascular, além da função endotelial. A amplitude média do pulso basal (BPA) e o índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT (PAT-AIx) também são obtidos durante o exame.

A BPA reflete o tônus e o fluxo arterial basal. Estudos comprovaram sua relação com os outros índices de função vascular e com fatores de risco cardiovascular (MORRIS et al., 2013; BRANT et al., 2014).

O índice de aumento (*augmentation index* – AIx) é uma medida de contribuição da onda de pulso refletida dos vasos periféricos para a pressão de pulso arterial (LAURENT, STEPHANE et al., 2006). O AIx vem sendo associado a fatores de risco cardiovascular e pode prever eventos cardiovasculares em algumas populações selecionadas. Além disso, o AIx tem demonstrado correlação com a tonometria arterial radial e associação a fatores de risco cardiovascular (HALLER; MICHAEL ; SILVERSTEIN; JANET ; SHUSTER; JONATHAN , 2007; MORRIS et al., 2013).

A relação entre as medidas realizadas na microvasculatura digital pelo PAT (incluindo BPA, RHI e PAT *ratio*, e o PAT-AIx) e a correlação destas com a velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), “padrão-ouro” para avaliação da rigidez arterial, foi estudada por Brant e colaboradores (BRANT et al., 2014).

A tabela 2 mostra um resumo dos parâmetros avaliados através da PAT e seus significados.

## DESCREVER AS LIMITAÇÕES DOS MÉTODOS

**Tabela 2** – Parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica e seus significados.

<b>Parâmetros</b>	<b>Significado</b>
<b>RHI (índice de hiperemia reativa)</b>	Razão entre a amplitude média do pulso digital no braço teste no período de 90 a 150 segundos após a liberação do manguito e a amplitude média do pulso basal antes da oclusão. Considera-se normal valores de RHI > 1,67.
<b>BPA (amplitude média do pulso basal)</b>	Reflete o tônus e o fluxo arterial basal
<b>PAT <i>ratio</i></b>	Razão entre a amplitude média do pulso digital no braço teste no período de 90 a 120 segundos após a liberação do manguito e a amplitude média do pulso basal antes da oclusão
<b>PAT-Aix (índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT)</b>	Medida de contribuição da onda de pulso refletida dos vasos periféricos para a pressão de pulso arterial.

### 3.5.6 Marcadores complementares para avaliação de lesão vascular precoce e aterosclerose

#### 3.5.6.1 Espessura da íntima-média da carótida

A aterosclerose pode ser avaliada medindo-se a espessura da camada íntima-média da carótida comum (EMC). O aumento da EMC se correlaciona com fatores de risco cardiovascular e gravidade da aterosclerose coronária (O'LEARY et al., 1999).

A EMC é uma técnica não invasiva facilmente disponível, realizada por ultrassonografia e que apresenta boa correlação com achados histológicos na avaliação e no diagnóstico de lesões pré-clínicas nas paredes dos vasos (LAMOTTE et al., 2011). Ela é útil na avaliação do risco cardiovascular, assim como dos efeitos das intervenções terapêuticas instituídas (STEIN et al., 2004).

A EMC tem sido utilizada como parâmetro de avaliação de risco em diversas populações, incluindo crianças com diabetes mellitus, hipercolesterolemia familiar e hipertensão (GIANNINI et al., 2008). Homa et al. (2001) observaram que a EMC normal, medida em áreas isentas de placas, aumenta linearmente com a idade a partir de uma média de 0,48 mm **na idade de 40 anos para 1,02 mm na idade** de 100 anos.

### 3.5.2 Índice tornozelo braquial

#### DESCREVER A RELAÇÃO COM DOENÇA CAROTÍDEA

O índice tornozelo braquial ITB é um teste utilizado para identificação e determinação e gravidade da doença arterial obstrutiva periférica. Trata-se de um teste simples, não invasivo, de boa reprodutibilidade e razoavelmente acurado (NORGREN et al., 2007). Para sua mensuração é necessário um *doppler* portátil e um manguito de pressão, sendo calculada a razão da pressão sistólica do tornozelo e a pressão sistólica braquial, sendo considerados valores nomais entre 0,9 e 1,3 (NATIONAL GUIDELINE, 2015).

Em pacientes com doença aterosclerótica com acometimento igual ou maior que 50% da luz do vaso, o ITB apresenta uma alta sensibilidade e especificidade (KAISER et al., 1999), sendo demonstrado que o ITB reduzido é um importante preditor de eventos cardiovasculares (MATZKE et al., 2003).

Um ITB inferior a 0,9 sugere doença arterial periférica e está relacionado a um aumento de 3 a 6 vezes de mortalidade por eventos cardiovasculares. Índices superiores a 1,3 podem ser indicativos de calcificação vascular, resultando em pressões falsamente elevadas nos membros inferiores, sendo indicada avaliação mais específica (RESNICK et al., 2004).

### 3.5.3 Massa do ventrículo esquerdo

O aumento da massa do ventrículo esquerdo (MVE) é um importante fator prognóstico para morbidade e mortalidade tanto em normotensos como em hipertensos (BROWN; GILES ; CROFT, 2000; CASALE et al., 1986; LEVY et al., 1990). A relação entre MVE e eventos cardiovasculares adversos é linear e contínua dentro de ampla faixa, mesmo entre normais (SCHILLACI et al., 2000).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um conjunto de alterações na estrutura e na forma do ventrículo esquerdo, aumentando a massa ventricular, frequentemente associada à sobrecarga pressórica e/ou de volume.

Embora a sobrecarga pressórica imposta ao coração seja o fator mais importante na indução da hipertrofia ventricular esquerda respondendo por 50 % da variação da MVE (DEVEREUX et al., 1997). Outros fatores podem contribuir para o seu desenvolvimento. Podemos citar como exemplo a duração e intensidade da sobrecarga de pressão sistólica idade, sexo, raça, fatores genéticos, obesidade, ingestão de bebida alcoólica, dieta rica em sódio, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e fatores neuro-humorais (catecolaminas e sistema nervoso simpático, insulina, renina, angiotensina II), sendo o ON o mais recente mediador anti-hipertrofico descrito (GARCIA

; INCERPI, 2008).

Descrição hiperventricular esquerda no grupo de lipodistrofias no nordeste

A tríade composta por processo inflamatório, disfunção endotelial e estresse oxidativo, no ambiente cardiovascular, é considerada o denominador comum dentre as condições implicadas na gênese e manutenção da hipertrofia cardíaca (GARCIA; INCERPI, 2008).

Existem estudos avaliando a função endotelial em várias condições clínicas como no DM, na insuficiência cardíaca, na hipertensão arterial, na síndrome metabólica e na obesidade (AGGOUN et al, 2000; BAE, 2001; AGGOUN, CIDI, BONNET, 2001; WIDLANSKY et al.,2003; AVOGARO, 2011; BABAR, 2011; AKIYAMA, 2012; AKYÜZ, 2014; BRANT, 2014 ). Porém, como já citado anteriormente, não existem estudos desta natureza descritos em pacientes com LGC. A raridade dessa condição seria um dos maiores limitantes para esse tipo de avaliação. Contudo, o estado do Ceará possui uma casuística relevante de LGC em seguimento clínico regular, o que facilitaria esse tipo de avaliação.

Como as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade na LGC, a avaliação da função endotelial nesses indivíduos, permitiria estimar a prevalência de DE precocemente nesta população de alto risco, avaliar quais seriam as possíveis complicações da LGC que estariam relacionadas à DE nestes pacientes e se haveria alguma apresentação genotípica mais acometida.

### 3 OBJETIVOS

#### Objetivo geral

Determinar a prevalência de disfunção endotelial através da mensuração da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD) e da tonometria arterial periférica (PAT), e sua associação com as características genotípicas e fenotípicas em população com lipodistrofia generalizada congênita (LGC).

#### Objetivos específicos

- a) Analisar a relação entre as características clínicas e metabólicas e a função endotelial avaliada pela FMD e PAT
- b) Comparar as prevalências de disfunção endotelial entre os indivíduos com LGC *AGPAT2* e *BSCL2* mutantes e sua associação com as características fenotípicas observadas em cada mutação
- c) Avaliar a concordância entre os métodos não invasivos FMD e PAT utilizadas para o diagnóstico de disfunção endotelial em indivíduos com LGC.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Tipo de Estudo

Estudo descritivo transversal com componente analítico.

### 4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará. O Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUWC constitui unidade de referência no atendimento dos casos de LGC do estado do Ceará, sendo responsável atualmente pelo acompanhamento regular de 15 pacientes com diagnóstico de LGC.

### 4.3 Sujeitos da Pesquisa

#### 4.3.1 Grupo de casos

Foram incluídos no grupo de casos 11 indivíduos portadores de lipodistrofia generalizada congênita, avaliados entre outubro de 2013 e maio de 2015, em acompanhamento regular no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUWC (três consultas por ano), com idade maior ou igual a 5 anos e que cooperassem com a realização dos exames.

Os critérios de exclusão foram: crianças com menos de 5 anos, gestantes e lactantes, indivíduos sem acompanhamento regular no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUWC e indivíduos que não concordaram em participar ou que não eram capazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.3.2 Grupo controle

O grupo controle foi constituído por 22 indivíduos saudáveis pareados para sexo e idade, selecionados a partir de um banco de dados de um estudo de outro grupo de pesquisa da mesma instituição, que avaliou a função endotelial de crianças e adolescentes através de FMD. Dentre os 22 participantes do grupo controle, foram selecionados, por conveniência ou aleatoriamente, 11 indivíduos para avaliação da função endotelial através de PAT. Esses foram pareados para idade e sexo com o grupo de casos.

Os critérios de exclusão para o grupo controle foram: presença de glicemia de jejum > 100 mg/dL, PA acima percentil 95, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

#### 4.3.3 Grupo com síndrome metabólica

Com o objetivo de comparar os pacientes com LGC com um grupo de indivíduos com quadro clínico e laboratorial compatível com a presença de resistência à insulina, selecionou-se amostra de 11 indivíduos, pareados para sexo e idade com o grupo LGC, provenientes do mesmo banco de dados do grupo controle, que apresentavam diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com a definição pediátrica baseada nos critérios adultos do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII), definidos pelos critérios de Ferranti et al., 2004 para aqueles indivíduos até 19 anos.

### 4.4 Coleta de Dados

#### 4.4.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista médica onde foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, procedência, cor, idade ao diagnóstico de LGC, história familiar de lipodistrofia, presença e grau de consanguinidade, presença de doenças concomitantes, complicações microvasculares e uso de fármacos. Para obtenção desses dados, além da entrevista, os prontuários médicos foram revisados pelo investigador principal (VOF). Todos os dados foram registrados em instrumento específico, sendo, para isso, utilizado um formulário (apêndice A), que foi preenchido buscando-se registrar os dados de cada caso incluído, para posterior transferência para banco de dados informatizado.

#### 4.4.1.1 Ectoscopia

Os pacientes foram examinados quanto à presença das manifestações fenotípicas da LGC através de exame físico, sendo avaliada a presença de fácies acromegalóide, rede venosa proeminente (flebomegalia), padrão de deposição de gordura corporal e hipertrofia muscular.

*Acanthosis nigricans* foi definida pela presença de espessamento, hiperpigmentação e acentuação das linhas da pele, gerando aspecto grosseiro e aveludado no local afetado, sendo os mais frequentemente observados: região posterior do pescoço, axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral e, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos. (SCHWARTZ, R. A., 1994).

#### 4.4.1.2 Avaliação antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas em ortostase, pelo mesmo examinador. Foram avaliados:

- a) peso em jejum, com roupas leves, em balança calibrada conforme instruções do fabricante;
- b) estatura em estadiômetro aferido/calibrado a cada 1 mm, mensurada sem calçados
- c) circunferência abdominal, medida com fita métrica aferida/calibrada/marcada a cada 1 mm, situada paralelamente ao solo, durante a expiração, no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (COOK et al., 2003).

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da fórmula:  $IMC = \text{peso em kg} / (\text{altura em metros})^2$ . Indivíduos com idade  $\geq 18$  anos e com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  e  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  foram classificados como sobrepeso e obesidade, respectivamente. Nos participantes com idade  $< 18$  anos, sobrepeso foi definido por  $IMC \geq$  percentil 85 e obesidade por  $IMC \geq$  percentil 95, de acordo com os gráficos do *Center for Disease Control* (CDC) (DE ONIS; HABICHT, 1996).

#### 4.4.1.3 Estadiamento puberal

Para o estadiamento puberal foi utilizada a classificação puberal de Tanner (TANNER, 1962). Telarca e gonadarca precoces foram definidas pelo desenvolvimento mamário ou testicular antes dos oito anos nas meninas e antes dos nove anos nos meninos, respectivamente.

#### 4.4.1.4 Hábitos

- a) Tabagismo: foram considerados tabagistas os indivíduos que fizessem uso de um ou mais cigarros de forma contínua e regular ou que tivessem parado de fumar há menos de três anos (DOBSON et al., 1991). Tabagismo passivo foi definido pela ocorrência de qualquer nível de exposição à fumaça do cigarro em indivíduos não-fumantes que convivessem com fumantes em ambientes fechados, ficando assim, expostos aos componentes tóxicos e cancerígenos presentes na fumaça ambiental do tabaco (ANVISA, 2009).
- b) Etilismo: foram considerados etilistas aqueles que excediam o consumo de até 15 doses/semana para homens e 10 para mulheres, sendo que 1 dose equivale a aproximadamente 350 mL de cerveja, 150 mL de vinho ou 40 mL de uma bebida destilada, considerando que cada dose contém entre 10 e 15 g de etanol (WHO, 2004).
- c) Sedentatismo: foi definido pela ausência de prática de atividade física de no mínimo 150 min por semana (DONNELLY et al., 2009).

#### d) **Medicações:**

#### 4.4.1.5 Avaliação da pressão arterial

A mensuração da pressão arterial foi realizada pelo método auscultatório, utilizando um instrumento validado e adequado ao voluntário, com um manguito calibrado, cujo balão envolvia, pelo menos, 80% do braço. A pressão foi mensurada duas vezes e foi realizada com o paciente sentado em uma cadeira por no mínimo cinco minutos, com os pés apoiados no chão e o braço apoiado ao nível do coração. Foi considerada alterada PAS e/ou PAD acima do percentil 95 para sexo, idade e estatura nas crianças e adolescentes e níveis pressóricos  $\geq 140 \times 90$  mmHg nos adultos (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*, 2004).

#### 4.4.1.6 Diagnóstico de diabetes mellitus

O diagnóstico de diabetes mellitus foi realizado através de critérios definidos pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014/2015 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015). Foram considerados com diagnóstico de diabetes mellitus os

indivíduos com história de duas medidas de glicose plasmática de jejum em dois dias distintos  $> 126\text{mg/dL}$  ou portadores de sintomas clássicos do diabetes associado à glicemia  $> 200\text{mg/dL}$  ou glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose  $> 200\text{mg/dL}$ . Nos adultos, considerou-se a presença de hemoglobina glicada  $> 6,5\%$  em duas ou mais ocasiões como critério diagnóstico para diabetes.

#### 4.4.1.7 Diagnóstico de dislipidemia

Dislipidemia foi classificada de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, observando-se, quando indicado, os pontos de corte específicos para crianças e adolescentes (indivíduos de 2 a 19 anos), sendo considerados alterados valores de  $\text{CT} \geq 170 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{TG} \geq 130 \text{ mg/dL}$  e  $\text{HDL} < 45 \text{ mg/dL}$ . Nos adultos, os valores considerados alterados foram:  $\text{CT} \geq 200 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  e  $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$  em homens e  $< 50 \text{ mg/dL}$  em mulheres (XAVIER et al., 2013).

#### 4.4.1.8 Diagnóstico de síndrome metabólica

Nos indivíduos até 19 anos o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) foi definido de acordo com os critérios de Ferranti et al., 2004. A presença de três ou mais dos critérios a seguir eram considerados como diagnósticos de SM circunferência abdominal acima do percentil 75, glicemia de jejum  $\geq 110 \text{ mg/dL}$ , pressão arterial acima do percentil 90, HDL-colesterol  $< 45 \text{ mg/dL}$  em meninos e  $< 50$  em meninas e triglicerídeos  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ .

Para os adultos foram considerados critérios diagnósticos do **NCEPATIII** onde o diagnóstico de síndrome metabólica foi estabelecido com a presença de três ou mais dos seguintes critérios: circunferência abdominal  $> 102 \text{ cm}$  nos homens e  $> 88 \text{ cm}$  nas mulheres, triglicerídeos  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ , HDL colesterol  $< 40 \text{ mg/dl}$  nos homens e  $< 50 \text{ mg/dl}$  nas mulheres, pressão arterial  $\geq 130$  por  $85 \text{ mm/mmHg}$  e glicemia de jejum.

#### 4.4.1.9 Diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos

O diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos foi definida de acordo com os critérios de Rotterdam, com a presença de duas dentre as três características seguintes (GROUP, 2004): hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia, disfunção menstrual, ovários policísticos à ultrassonografia, definidos pela presença de 12 ou mais folículos medindo entre 2 e 9 mm de

diâmetro ou aumento do volume ovariano ( $>10 \text{ cm}^3$ ) (BALEN et al., 2003).

#### 4.4.1.10.1 Avaliação para neuropatia periférica

##### Escore de sintomas neuropáticos (*Neuropathy Total Symptom Score – TSS*)

O questionário de investigação de sintomas neuropáticos dos membros inferiores (TSS) foi aplicado pelo investigador em todos os participantes com o objetivo de avaliar a presença, intensidade e frequência dos seguintes sintomas neuropáticos (BOULTON; GRIES; JERVELL, 1998):

- a) Queimação: definido como sensação de queimação na planta dos pés, mesmo que por breve momento;
- b) Dor: qualquer forma de dor (pontada, alfinetada, latejante, choque) nos pés ou pernas, de qualquer duração e que ocorra principalmente à noite;
- c) Dormência: sensação de “zona morta” ou insensível nos pés, como se estes estivessem anestesiados, mesmo que por poucos segundos;
- d) Parestesia: sensação de formigamento, coceira ou de “insetos rastejando” sobre os pés ou pernas, mesmo que por segundos, em qualquer horário.

Aos pacientes foi perguntado, inicialmente, quanto à presença de qualquer sintoma ou desconforto nos pés ou pernas. Sendo a resposta positiva, solicitou-se ao paciente que descrevesse os sintomas (ou desconforto), procurando classificá-los dentre as quatro categorias acima. Quando os sintomas se enquadraram em alguma das categorias interrogamos quanto à sua frequência (ocasionalmente, frequentemente ou continuamente) e intensidade (leve, moderada ou severa) e atribuímos escore padronizado a cada um dos quatro sintomas conforme sua intensidade e frequência (Anexo 1). Aqueles que relataram sintomas que não se enquadravam nestas quatro categoriais foram considerados como assintomáticos. Para crianças que tinham dificuldades em manifestar a natureza da sintomatologia, interrogou-se os pais (notadamente a mãe) quanto às queixas habituais das crianças. Neste grupo e naqueles que inicialmente negavam a existência de sintomatologia, foi realizado interrogatório dirigido, descrevendo a natureza e perguntando abertamente quanto à presença de cada um dos quatro referidos sintomas.

#### 4.4.1.10.2 Escore de comprometimento neuropático (*Neuropathy Disability Score – NDS*)

A pesquisa de sinais de comprometimento neurológico (NDS) foi realizada pelo pesquisador principal, logo em seguida a avaliação de sintomas clínicos (YOUNG et al., 1993). Os participantes foram examinados em decúbito dorsal, sobre mesa de exame clínico e a todos foi informada a natureza do exame e realizada demonstração, no próprio examinador, de uso dos instrumentos de avaliação para dirimir dúvidas quanto a possíveis desconfortos. Todas as crianças examinadas estavam acompanhadas da presença dos pais ou adultos responsáveis. Foram avaliadas as sensibilidades vibratória, térmica, dolorosa e o reflexo Aquileu de ambos os membros inferiores e foram atribuímos escores, se normais ou alterados, conforme protocolo NDS. Somente foram consideradas alterações simétricas nos membros avaliados (Anexo 2).

a) sensibilidade vibratória: avaliada bilateralmente com diapásio de 128 Hertz posicionado sobre a falange distal de cada hálux. Foi solicitado ao paciente que informasse verbalmente o momento em que deixasse de sentir a vibração. Considerada reduzida se o examinador continuou a sentir a vibração por 10 ou mais segundos após o anúncio do paciente.

b) sensibilidade térmica: avaliada com 02 tubos de coleta de material de laboratório (tubo de plástico), transparentes, idênticos, cheios de água: um com água a temperatura ambiente e o outro com água entre 04 a 08 graus Celsius. Cada tubo foi colocado de forma alternada e delicadamente, por três vezes, sobre a pele do dorso de cada pé do participante. Foi solicitado ao paciente que fechasse os olhos e afirmasse se o tubo era frio ou normal. Considerou-se anormal (sensibilidade reduzida/ausente) quando o participante não identificasse corretamente a maioria das tentativas.

c) sensibilidade dolorosa: avaliou-se a sensibilidade dolorosa usando um “palito japonês” aplicado sobre a pele do dorso do pé, por três a quatro vezes, bilateralmente. Com o paciente de olhos fechados foi-lhe solicitado que descrevesse se o examinador estava tocando com a ponta ou com a cabeça do palito. Considerada anormal (sensibilidade dolorosa reduzida) se o paciente referisse incorretamente à maioria das respostas.

d) reflexo Aquileu: utilizou-se um martelo de exame neurológico habitual para a obtenção do reflexo. Com o paciente em decúbito dorsal, com a perna a ser examinada fletida (joelho) sobre a perna oposta, aplicou-se pequenos estímulos sobre o tendão de Aquiles e quantificamos a resposta como normal (reflexo presente) ou anormal. Se anormal, efetuou-se o estímulo sobre esforço: com paciente em ortostase, apoiado em uma das pernas, e com a outra a ser examinada com o joelho delicadamente fletido sobre o assento de uma cadeira, aplicou-se

estímulos sobre o tendão Aquileu do membro fletido e quantificou-se a resposta em presente ou ausente ao esforço. Todo o processo foi realizado bilateralmente (Anexo 2).

Foram considerados com diagnóstico de neuropatia clínica aqueles indivíduos que apresentassem TSS maior ou igual a 2 e NDS maior ou igual a 3 ou aqueles com NDS maior ou igual a 6 sem sintomas de neuropatia (TSS < 2).

#### 4.4.1.10.3 Diagnóstico de nefropatia diabética

O diagnóstico de microalbuminúria e macroalbuminúria foi estabelecido pela presença de uma relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina acima de 30 mg/g e 300 mg/g, respectivamente (LAMBERS HEERSPINK et al., 2010). A taxa de filtração glomerular foi calculada pela fórmula de Cockcroft-Gault nos indivíduos com mais de 16 anos e pela equação de Schwartz nas crianças e adolescentes (SCHWARTZ, G. J.; WORK, 2009). Foi considerada normal uma TFG > 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (LEVEY et al., 2003).

#### 4.4.1.10.4 Diagnóstico de retinopatia diabética

#### 4.4.1.10.5 Índice tornozelo braquial (ITB)

A avaliação de ITB foi realizada com indivíduo em decúbito dorsal utilizando-se *doppler* vascular portátil e o manguito de pressão. Foi aferida a pressão arterial nos membros superiores e as pressões arteriais nos membros inferiores o ITB foi obtido pela razão dos maior valor da PA sistólica do membro inferior sobre o maior valor da PA sistólica no membro superior, sendo normais valores entre 0,9 e 1,3 em indivíduos assintomaticos valores  $\leq$  a 0,9 caracterizam de forma objetiva a presença de doença arterial periférica. Já valores  $\geq$  1,3 são fortemente sugestivo de calcificação arterial (NORGREN et al., 2007).

#### 4.4.1.10.6 Exames laboratoriais

Foram realizadas coletas de amostras de sangue (15ml por coleta) para determinações séricas da glicose de jejum, insulina basal, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (gGT), hormônio tireoestimulante (TSH), leptina e creatinina. Além disso, foi determinada a relação albumina-creatinina em amostra de urina isolada. Todas as

análises laboratoriais foram realizadas no LabPasteur – Diagnósticos da América (LP – DASA).

Todas as amostras de sangue foram devidamente identificadas e colhidas em jejum de 12 horas na sala de coleta de exames do ambulatório e depois centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro ou plasma. Após acondicionamento do soro/plasma em alíquotas, as amostras foram armazenadas (-20 °C) até a realização das análises.

As determinações séricas de colesterol total, HDL-colesterol, gGT e relação albumina-creatinina foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche). A dosagem de triglicerídeos foi realizada pelo método GPO-PAP (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche). A dosagem de glicose foi realizada pelo método PAP colorimétrico (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche), e a dosagem de creatinina pelo método JAFFÉ (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche). A dosagem sérica das transaminases (AST e ALT) foi feita pelo método IFCC (aparelho HITACHI 917<sup>®</sup>–Roche). O colesterol LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). O TSH foi determinado por imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (aparelho ARCHITECT). A leptina foi dosada pelo método de enzimaensaio. Hemoglobina glicada (A1c) foi dosada por cromatografia líquida de alta performance (GELONEZE, BRUNO; TAMBASCIA, 2006; GELONEZE, B. et al., 2009).

#### 4.4.1.11 Exames de imagem

##### 4.4.1.11 .1 Exame ultrassonográfico abdominal

Os pacientes foram submetidos à avaliação ultrassonográfica da região abdominal, realizada por um único examinador experiente, utilizando os aparelhos Siemens Acuson, Toshiba Aplio e General Electrics Logic P6, com sonda convexa e sonda linear multifrequenciais de 2,5 a 12 Mhz. Os órgãos foram avaliados em cortes longitudinais, axiais e coronais paralelos, onde foram considerados os parâmetros de tamanho, ecogenicidade, arquitetura parenquimatosa, contornos e ecotextura. Foram classificados de acordo com os

critérios estabelecidos por Konus *et al.* (1998) para os órgãos intra-abdominais (ORSINI *et al.*, 1984).

#### 4.4.1.11 .2 Exame ecocardiográfico

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado em aparelho Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway), por um único ecocardiografista. As imagens foram adquiridas em forma de cliques digitais e armazenadas em DVD. Os cortes usuais foram realizados para permitir completo estudo pelas técnicas de modo M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, color e tecidual), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG *et al.*, 2015). O exame foi realizado por um único ecocardiografista.

O cálculo da massa ventricular esquerda (MVE) foi realizado através das medidas derivadas do modo M guiado pelo modo bidimensional. As dimensões do ventrículo esquerdo foram feitas no final da diástole e no final da sístole de acordo com as recomendações citadas, sendo avaliadas diâmetro diastólico final do VE, espessura diastólica do septo interventricular e espessura diastólica da parede posterior do VE. Uma média de valores de cinco ou mais medidas para cada parâmetro por paciente foi obtida pelo examinador. A MVE foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula:  $MVE (g) = 0,8 \times \{1,04 [(DDVE + PPVE + SIV)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6g$

Onde:

DDVE: diâmetro diastólico final do VE

SIV: espessura diastólica do septo interventricular

PPVE: espessura diastólica da parede posterior do VE

g: unidade de massa em grama.

Nos adultos, considerou-se a presença de HVE quando o índice de massa do VE (IMVE) foi  $> 95g/m^2$  em mulheres e  $> 115 g/m^2$  em homens (LANG *et al.*, 2015). Nas crianças e adolescentes, considerou-se a HVE quando o IMVE foi  $> 51 g/m^{2,7}$ . (DE SIMONE *et al.*, 1992; DEVEREUX *et al.*, 1997).

#### 4.4.1.11 .3 Doppler de carótidas

Para avaliação do fluxo sanguíneo e determinação da espessura média intimal (EIMc) carotídea, utilizou-se o aparelho Vivid7® (*GE Vingmed, System VII, Horton, Norway*). A medida da EIMc foi realizada pelo bidimensional 2 cm antes do bulbo carotídeo, sendo calculada a média de três medidas (o aparelho não dispunha da medida automática). O *doppler* foi utilizado para o estudo do fluxo das artérias carótidas comum, interna e externa, bilateralmente. O exame foi realizado por um único ecocardiografista.

#### 4.4.2 Estudo molecular

##### 4.4.2.1 Extração do DNA genômico de linfócitos do sangue periférico

O DNA genômico foi extraído de 15 mL de sangue periférico colhido em tubo com EDTA. O sangue foi incubado em solução para lise de glóbulos vermelhos (114 mM cloreto de amônia; 1 mM carbonato de amônia) durante 30 minutos a 4°C. Após este período, as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos a 4°C. O sobrenadante foi desprezado e o botão de células suspenso em solução tampão PK (100 mM NaCl; 10 mM Tris-HCl pH 8; 1 mM EDTA pH 8) contendo 1% SDS e 0,2 mg/mL de proteinase K, que foi mantido durante uma noite a 37°C. No dia seguinte, as amostras foram submetidas a duas extrações com fenol, clorofórmio e álcool isoamílico (25:24:1) e a uma extração com clorofórmio e álcool isoamílico (24:1). O DNA foi precipitado com acetato de sódio a 0,3 M, em pH 7,0 e 2 volumes de etanol absoluto gelado. Posteriormente, o DNA foi lavado em etanol a 70% por 5 minutos e suspenso em TE (10 mM Tris-HCl pH 8,0; 0,1 mM EDTA pH 8,0).

##### 4.4.2.2 Reação de polimerização em cadeia (PCR)

O DNA genômico foi utilizado como substrato para a amplificação da região codificadora dos genes *AGPAT2* e *BSCL2*. Os exons 1 a 6 do *AGPAT2* foram amplificados por PCR com o uso de 6 pares de oligonucleotídeos intrônicos específicos. De forma semelhante, os exons 1 a 11 do *BSCL2* foram amplificados por PCR com o uso de 8 pares de oligonucleotídeos intrônicos específicos.

A reação de amplificação foi constituída por 200 ng de DNA genômico, 25 µL de uma solução pré-misturada contendo 200 µM de cada trifosfato de nucleosídeo (dNTP), 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub>, solução tampão (pH: 8,5) e 2,5 U de *Taq* polimerase (Go Taq Green Master Mix, Promega), 15 pmol dos oligonucleotídeos *forward* e *reverse* e água em um volume final de 50 µL. Uma ressalva vale para os exons 5 e 6 do gene *BSCL2* para os quais foi necessário o acréscimo de MgCl<sub>2</sub> a uma concentração final de 2,5 mM (exons 5 e 6) e o acréscimo de DMSO a 6% (exon 6).

A amplificação foi realizada em aparelho GeneAmp PCR System 2400 (Perkin-Elmer, Cetus). Após uma desnaturação inicial de 5 min a 95 °C, as amostras foram submetidas a 35 ciclos de 1 min a 95 °C, 1 min a temperaturas de anelamento variáveis e 1 min a 72 °C, seguidos por uma extensão final de 10 min também a 72 °C. Todas as amplificações foram acompanhadas de controle negativo. Os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1% contendo brometo de etídio na concentração de 0,5 µg/mL de gel e visualizados em luz ultravioleta.

#### 4.4.2.3 Sequenciamento Automático

A concentração de DNA do produto de PCR foi estimada através da comparação da intensidade de sinal entre o produto amplificado e os fragmentos do marcador de peso molecular em gel de agarose. Em seguida, os produtos amplificados foram submetidos a um pré-tratamento de purificação com a utilização do QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN) seguido de uma reação de sequenciamento com a utilização do kit ABI Prism™ BigDye® Terminator (Applied Biosystems, Foster City, Califórnia, USA). Concentrações variáveis de DNA (10 a 100 ng) foram utilizadas de acordo com o tamanho do fragmento. Os produtos desta reação foram submetidos à eletroforese em sequenciador automático *ABI Prism 3100 Genetic Analyzer automatic DNA sequencer Applied Biosystems, Foster City, California, USA*). Os mesmos oligonucleotídeos intrônicos destinados à reação de PCR foram utilizados no sequenciamento dos fragmentos amplificados.

#### 4.4.3 Avaliação da função endotelial

##### 4.4.3.1 Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial

A dilatação fluxo mediada braquial (FMD) mede o percentual dilatação da artéria braquial durante a hiperemia reativa, após um curto período de isquemia. É uma forma de avaliação de função endotelial baseada na liberação de óxido nítrico e de outros fatores de relaxamento derivados de endotélio em resposta a isquemia

(CELERMAJER et al., 1992).

a) Preparo do paciente:

Os pacientes foram orientados a não realizar atividades físicas vigorosas, manter dieta com um mínimo de gordura possível no dia anterior ao exame, não fumar e não ingerir cafeína por no mínimo quatro a seis horas antes da avaliação (CORRETTI et al., 2002). Não se solicitou jejum e nem a suspensão de medicamentos. Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã em sala climatizada, em um ambiente calmo e na semi-penumbra. O aparelho de ultrassonografia utilizado foi o *Medison Sonoace X8* com sonda linear de 10 MHz. Os participantes foram orientados pelo próprio examinador quanto à técnica de realização do exame, o objetivo da avaliação, possíveis desconfortos sentido durante o procedimento e a inocuidade do mesmo.

b) Protocolo do exame

Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador. A medida da FMD foi feita na artéria braquial direita, com o paciente confortavelmente deitado, com abdução do braço direito e supinação da mão, a fim de expor a face ântero-medial do braço ao examinador. A sonda linear de 10 MHz, foi colocada na face medial do braço, longitudinal e perpendicularmente à pele, 5 cm acima da prega antecubital, insonando-se a artéria braquial diretamente e ao lado do músculo bíceps, identificando-se as 7 zonas, que correspondem às duas interfaces média-adventícias, às duas íntimas, às duas médias e à luz da artéria, atestando que o transdutor estava localizado no centro do vaso e perpendicular a ele (REGATTIERI et al., 2006).

Utilizando-se metodologia realizada por Cunha Filho et al. (2010), o diâmetro da artéria braquial foi medido longitudinalmente por meio de imagens nas quais as interfaces da luz-íntima proximal e distal foram visualizadas. Foi tomada a medida do diâmetro existente no centro do vaso no momento correspondente ao final da diástole, considerando este o diâmetro basal (D1).

Concluída a verificação do diâmetro basal (D1), a pele foi marcada com caneta no local da tomada da medida pelo transdutor. Foi posicionado o manguito no antebraço, ajustando a pressão até 250 mmHg, mantendo-se esta oclusão por 5 minutos. O diâmetro pós-oclusão (D2)

foi medido 60 segundos depois de retirado o manguito, considerando-se esse o momento de máxima hiperemia reativa.

Através da mesma técnica para a medida do diâmetro basal, foi realizada uma nova mensuração da luz da artéria braquial. O valor da FMD foi obtido a partir do cálculo:  $FMD (\%) = [(D2 - D1)/D1] \times 100$ , onde D1 = diâmetro basal e D2 = diâmetro pós-occlusão. Considerou-se DMF normal quando maior ou igual a 10% e anormal quando menor que 10%, de acordo com os critérios de Celemarjer *et al.* (1992) (figura 3).

**Figura 3** – Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial



Legenda: A: Técnica de aferição da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial B: corte longitudinal da artéria braquial no período pré-insuflação; C: corte longitudinal da artéria braquial no período pós-insuflação. Fonte: NICOLAU,2010

#### 4.4.3.2 Estudo da função endotelial por PAT

A tonometria arterial periférica (PAT) (EndoPAT-2000<sup>®</sup>, version 3.4.4; Itamar Medical, Caesarea, Israel) foi utilizada para avaliar a função endotelial medindo variações na amplitude da onda de pulso digital em resposta à hiperemia reativa.

##### a) Preparo do paciente

O estudo foi realizado sempre pela manhã, após jejum de no mínimo quatro horas, com roupas confortáveis, sem adornos nas extremidades superiores, com as unhas das mãos cortadas e sem lesões. O paciente foi orientado a suspender vitaminas, anti-inflamatórios, cafeína e bebida alcoólica, além de não realizar exercício físico nas 24 horas que antecederem o exame. Os pacientes não apresentaram sinais ou sintomas de infecção na semana da

realização do exame. A pressão arterial foi aferida no braço dominante pelo menos 5 minutos antes de iniciar a aquisição da PAT.

b) Protocolo do exame:

Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador de acordo com especificações previamente estabelecidas (BONETTI et al., 2004; KUVIN et al., 2003). O paciente foi instruído a deitar-se numa cama, o manguito de pressão arterial foi colocado no braço não dominante (lado estudado), 2 cm acima da fossa cubital, enquanto o outro braço servia como controle (lado controle). Os biossensores foram colocados na ponta de cada dedo indicador. O dispositivo PAT inclui um pletismógrafo pneumático que aplica uma pressão uniforme sobre a superfície distal do dedo, permitindo a medida de alterações no volume arterial pulsátil. Ao longo do estudo, a pressão de enchimento do dispositivo digital foi ajustada eletronicamente para 10 mmHg abaixo da PA diastólica. Após um período de 20 minutos de repouso, com o paciente em posição supina com ambas as mãos no mesmo nível, com confortável apoio, em ambiente silencioso e temperatura entre 21 e 24<sup>o</sup>C, os dados foram adquiridos continuamente, batimento a batimento.

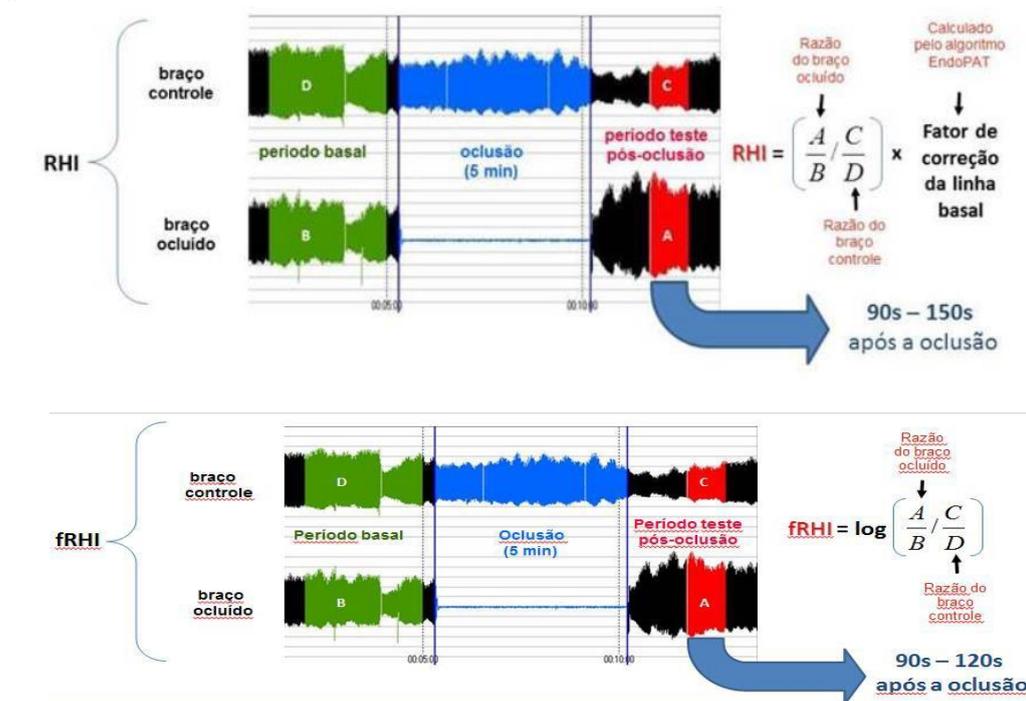
Após um período de no mínimo 5 minutos de aquisição das medidas basais da amplitude da onda de pulso (BPA) de cada dedo, o fluxo arterial foi interrompido por exatos 5 minutos no lado estudado ao inflar o manguito 60mmHg acima da pressão sistólica aferida, até no máximo 300mmHg e não menos que 200 mmHg. Em seguida, o aparelho foi abruptamente desinflado para induzir a hiperemia reativa, enquanto os registros da PAT de ambas as mãos continuaram por pelo menos cinco minutos (300 segundos). O dedo contralateral foi utilizado como um controle para alterações vasculares sistêmicas durante o teste.

Em seguida, sem interferência do examinador, os dados foram automaticamente analisados e expressos como um índice, o índice de hiperemia reativa obtido pela PAT (RHI). O RHI é definido como a razão entre a média da amplitude do pulso digital no braço teste no período de 90 a 150 segundos (s) após a liberação do manguito e a média da amplitude do pulso basal (pré-oclusão), sendo que do período basal total adquirido, são excluídos os últimos 20 segundos, o tempo restante é dividido por 2 e apenas a segunda metade deste período é considerada na análise. Esta razão pós/pré-oclusão do braço teste é então dividida pela mesma razão pós/pré-oclusão medida no dedo controle (braço contralateral) e corrigida para fatores basais por uma fórmula de propriedade do fabricante ( $[0,2276 \times \ln(\text{mean occluded baseline}$

*amplitude*) – 0,2] ), que tem a intenção de ajustar frente a possíveis alterações sistêmicas de tônus vascular basal (BRUYNDONCKX et al., 2013) (figura 4). Valores de RHI menores que 1,67 foram considerados alterados (BONETTI et al., 2004).

O *PATratio* é outra variável obtida automaticamente na avaliação pela PAT. Ele é a razão entre a média da amplitude do pulso digital no braço teste no período de 90 a 120 segundos após a liberação do manguito e a média da amplitude do pulso basal pré- oclusão. Vale resaltar que do período basal total adquirido, são excluídos os últimos 20 segundos e o tempo restante é dividido por 2, onde são utilizados apenas a segunda metade desse período para análise. Esta razão pós e pré-oclusão do braço teste é então dividida pela razão correspondente do braço contra lateral (controle) e esse resultado é transformado para o seu logaritmo natural devido a sua distribuição não normal (HAMBURG; BENJAMIN, 2009).

**Figura 4** – Representação esquemática da gravação do sinal pela tonometria arterial periférica



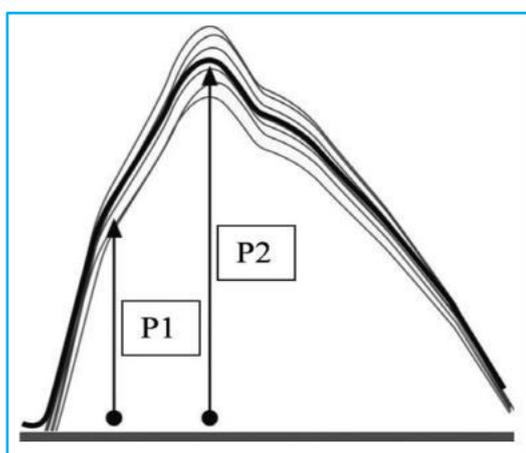
Fonte: HAMBURG & BENJAMIN, 2009

O PAT-AIx é automaticamente calculado a partir das ondas de pulso digitais como a diferença entre os picos sistólicos precoces (P1) e tardios (P2), expresso como uma porcentagem da pressão de pulso. Os pulsos considerados válidos são documentados no período basal no braço ocluído. O Índice de aumento (PAT-AIx) mede a contribuição da onda

refletida para a pressão arterial e é expresso como uma porcentagem de depressão de pulso (BRANT et al., 2014). O cálculo do PAT-AIx é feito usando a fórmula:

$$\text{PAT-AIx} = (P2 - P1) \times 100 / P1 (\%) \text{ (figura 5).}$$

**Figura 5** – Tonometria arterial periférica (PAT) derivada da onda de pulso.



Fonte: BRANT, 2014

#### 4.5 Análise Estatística

Os resultados foram expressos em mediana, mínimo e máximo ou em frequência absoluta e percentual. Para comparação entre os grupos foram utilizados qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Foi realizada análise de correlação de Spearman entre as variáveis numéricas. Para análise de concordância entre os métodos foi calculado o coeficiente de concordância *Kappa*. Os resultados foram considerados significativos para um valor de  $p \leq 0,05$ . Os dados foram analisados no programa SPSS versão 20.0.

#### **4.6 Aspectos Éticos**

Este estudo respeitou os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos e não apresentou qualquer possibilidade de danos à dimensão física, biológica, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase da pesquisa ou decorrente dela. Cada paciente teve informações detalhadas sobre os procedimentos, riscos e benefícios, e somente foram incluídos no protocolo após Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice B). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC-UFC, sob o parecer nº 996.494, e assume perante o mesmo o compromisso de seguir fielmente os preceitos éticos contidos nas diretrizes e normas de pesquisa da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## 4.7 RESULTADOS

### Diferenciar em cada tabela o teste utilizado

#### 4.8 Descrição da casuística

##### 4.8.1 Características sócio-demográficas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita

Foram incluídos no estudo 11 indivíduos com diagnóstico de lipodistrofia generalizada congênita (LGC) pertencentes a 11 famílias distintas. Destes, 7 (63,6%) eram do sexo feminino. A idade variou de 5 a 30 anos (com mediana de 10 anos). Quanto à cor, 5 (45,4%) eram brancos; 4 (36,4%) negros e 2 (18,2%) pardos. Todas as famílias residiam no estado do Ceará, sendo 6 (54,5%) procedentes do interior e 5 (45,5%) da capital. O histórico familiar de consanguinidade foi observado em 7 indivíduos (63,6%), sendo 4 (57,2%) entre parentes de primeiro grau e 3 (42,8%) entre parentes de terceiro grau. Nenhum dos indivíduos era tabagista ativo ou passivo, nem etilista. Dos 11 participantes, 10 (90,9%) eram sedentários.

##### 4.8.2 Características clínico-metabólicas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita

Todos os pacientes apresentavam características clínicas evidentes da LGC como escassez de tecido adiposo no tronco, abdome e membros, hipertrofia muscular, *acanthosis nigricans* e flebomegalia. O fenótipo acromegalóide foi observado em 7 (63,6%) dos indivíduos estudados. Quanto ao estadiamento puberal, 2 (18,2%) crianças eram impúberes (casos 1 e 4). Os demais pacientes eram púberes ou adultos. Em relação a paridade, o caso 10 era G2P1A1 (com perda fetal no primeiro trimestre) e caso 11 era G3P2A1 (perda fetal no início da gestação). Nenhum dos filhos destas pacientes apresentava fenótipo lipodistrófico.

Com relação às comorbidades, todos os indivíduos apresentavam hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo e 6 (54,5%) apresentaram hipercolesterolemia. As duas pacientes adultas da amostra eram hipertensas. Quatro dentre os 9 participantes com idade inferior a 18 anos apresentaram medida de PA acima do percentil 95 para sexo, altura e idade. Das pacientes do sexo feminino, adultas ou em puberdade, apenas uma tinha SOP (caso 10).

Observou-se que 7 (63,6%) apresentaram *diabetes mellitus* (DM) e a idade de diagnóstico foi de 10,5 anos (mín 0,75 - máx 16). As complicações relacionadas ao DM foram

nefropatia em 5 (71,4%), neuropatia periférica em 2 (28,6%) e retinopatia em 1 (14,3%) dos indivíduos diabéticos.

Dos 7 indivíduos diabéticos, todos estavam em uso de metformina, sendo 3 em associação com pioglitazona. Estavam em uso de insulina 4 participantes, sendo a dose média diária de 4,8 UI/Kg (mín 1,3 – máx 5,6). Duas pacientes com hipertrigliceridemia estavam em uso de ciprofibrato e tinha histórico de pancreatite (casos 8 e 10). Uma delas (caso 8) apresentava níveis persistentemente elevados de triglicérides com internamento de três episódios de pancreatite. Uma paciente sem DM fazia uso de metformina (caso 2). Embora durante a avaliação da função endotelial os anti-hipertensivos tenham sido suspensos, uma das pacientes portadoras de HAS fazia uso crônico de enalapril e a outra de losartana.

No RX de ossos longos, 3 (27,3% ) indivíduos apresentaram áreas de radioluscências na cavidade medular das regiões diafisárias e metafisárias dos ossos longos, com ou sem calcificações amorfas ou focos de osteonecrose. Nas epífises foram observadas áreas de radioluscência e trabeculado com orientação vertical grosseira. Ainda foram vistas *encoches* endostiais nas diáfises e metafises. Esses achados são compatíveis com lesões císticas e líticas em ossos longos.

Na avaliação ultrassonográfica de abdome foi observada hepatomegalia em todos os pacientes, nefromegalia em 7 (63,6%) deles, esteatose hepática em 5 (45,4%) e esplenomegalia em 4 (36,4%).

O estudo ecocardiográfico dos indivíduos com LGC evidenciou hipertrofia concêntrica do VE (HVE) em 4 (36,4%) casos, sendo 1 deles (caso 10) hipertrofia concêntrica moderada e, os demais, hipertrofia leve.

Na ultrassonografia com *doppler* de carótidas não se evidenciou nenhum grau de obstrução carotídea nos participantes. A espessura da íntima média da carótida direita foi 0,61mm (mín 0,5 - máx 0,69) e da carótida esquerda 0,58mm (mín 0,5 – máx 0,65).

A mediana do índice tornozelo braquial (ITB) foi normal em todos os pacientes, com mediana de 1,2 (min 1 – máx 1,3).

#### 4.8.3 Características genóticas dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita

O estudo molecular evidenciou mutações no gene *AGPAT2* em 2 (18,2%) indivíduos: caso 3: deleção em homozigose no exon 3 (del 369 – 372); caso 10: deleção em heterozigose no exon 3 (del 369 – 372) e mutação em heterozigose no íntron 4 (c.589-2A → G).

Outros 5 (45,5%) indivíduos apresentaram mutações no gene *BSCL2*: caso 2: mutação em heterozigose no exon 4 (c.326isnA); caso 5: mutação em homozigose no exon 4 (c.412C → T); caso 6: uma mutação em heterozigose no exon 4 (c.326isnA) e uma mutação em heterozigose no íntron 5 (c.573+69A → G); caso 8: mutação em heterozigose no exon 4 (c.326isnA); caso 9: mutação em heterozigose no exon 4 (c.302\_303insAA) e mutação em homozigose no íntron 5 (c.573+69A → G).

O estudo molecular de 4 casos não foi finalizado até o término desta pesquisa.

Na tabela 3 estão descritas as características clínicas e genóticas dos 11 pacientes com LGC.

**Tabela 3** - Características clínicas e genótípicas dos 11 pacientes com lipodistrofia generalizada congênita estudados.

Caso Procedência	Sexo Idade (Anos)	Gene Consang	Mutação	Comorbidades, complicações microvasculares	Organomegalias	Lesões ósseas	HVE	Tratamento
<b>1</b> Cascavel-CE	Fem 5	Sem estudo genético sim	Sem estudo genético	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT	hepato e nefromegalia	não	Não	não
<b>2</b> Itarema-CE	Fem 6	<i>BSCL2</i> sim	c.326insA (Hm) p.Thr109AsnfsX5	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT	hepato e nefromegalia	não	Sim	metformina
<b>3</b> Itaíçaba-CE	Fem 7	<i>AGPAT2</i> sim	c.369_372delGCTG(Hm) p.Leu123LeufsX27	↓HDL-c, ↑TG	hepato, esplen e nefromegalia	sim	Não	não
<b>4</b> Icó-CE	Masc 9	Sem estudo genético sim	Sem estudo genético	↓HDL-c, ↑TG	hepatomegalia esteatose	não	Não	não
<b>5</b> Fortaleza-CE	Fem 10	<i>BSCL2</i> sim	c.412C>T (Hm) p.Arg138X	↓HDL-c, ↑TG, DM	hepatomegalia esteatose	não	Não	metformina pioglitazona
<b>6</b> Fortaleza-CE	Masc 10	<i>BSCL2</i> sim	c.326insA (Ht) p.Thr109AsnfsX5 c.573+69A>G (Hm)	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, nefropatia	hepato, esplen e nefromegalia esteatose	não	Não	metformina pioglitazona insulina
<b>7</b> Caucaia-CE	Masc 14	Sem estudo genético não	Sem estudo genético	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM	hepato e nefromegalia	não	Não	metformina insulina
<b>8</b> Ipueriras-CE	Fem 14	<i>BSCL2</i> Não	c.326insA (Hm) p.Thr109AsnfsX5	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, nefropatia, neuropatia periférica	hepato, esplen e nefromegalia esteatose	não	Sim	metformina acarbose insulina ciprofibrato
<b>9</b> Fortaleza-CE	Masc 14	<i>BSCL2</i> não	c.302_303insAA (Ht) p.Met101LysfsX11	↓HDL-c, ↑TG, DM, nefropatia	hepato, esplen e nefromegalia esteatose	não	Sim	metformina
<b>10</b> Fortaleza-CE	Fem 25	<i>AGPAT2</i> não	c.369_372delGCTG (Ht) p.Leu123LeufsX27 c.589-2A>G (Ht)	↓HDL-c, ↑TG, ↑CT, DM, HAS, nefropatia, neuropatia periférica, retinopatia	hepatomegalia	sim	Sim	metformina pioglitazona insulina ciprofibrato enalapril AAS
<b>11</b> Fortaleza-CE	Fem 30	Sem estudo genético não	Sem estudo genético	↓HDL-c, ↑TG, DM, HAS, nefropatia	hepatomegalia	sim	Não	metformina insulina losartan

Abreviaturas: CE- Ceará, Fem – feminino, Masc – masculino, HDL-c - *high density lipoprotein*, TG – triglicerídeos, CT – colesterol total, DM – diabetes mellitus, HAS – hipertensão arterial sistêmica, HVE – hipertrofia de ventrículo esquerdo

#### 4.8.4 Características clínico-metabólicas e laboratoriais dos indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Na tabela 4, estão descritas as características clínico-metabólicas dos pacientes com LGC categorizadas pelo tipo de mutação. Dos pacientes de resultado de estudo genético os indivíduos *BSCL2* mutantes apresentaram uma maior proporção de DM, PA > percentil 95, hipercolesterolemia, esteatose hepática, esplenomegalia, nefromegalia, nefropatia e HVE aos *AGPAT2*.

**Tabela 4** - Características clínico-metabólicas dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Variáveis	Total (n=11)	<i>AGPAT2</i> (n=2)	<i>BSCL2</i> (n=5)	Sem estudo genético (n=4)
<b>Sexo, feminino (%)</b>	7 (63,6)	2 (100,0)	3 (60,0)	2 (50,0)
<b>Idade (anos)</b>	10 (5-30)	16 (7-25)	10 (6-14)	11,5 (5-30)
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	7 (63,6)	1 (50,0)	4 (80,0)	2 (50,0)
<b>Diagnóstico de DM (anos)</b>	8 (1-14)	12	4,3 (1-8)	13,5 (13-14)
<b>HAS (%)</b>	2 (18,6)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
<b>PA &gt; percentil 95 (%)</b>	7 (63,6)	1 (50,0)	4 (80,0)	2 (50,0)
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	6 (54,5)	1 (50,0)	3 (60,0)	2 (50,0)
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	11 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)
<b>HDL-colesterol baixo (%)</b>	11 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)
<b>Hepatomegalia (%)</b>	11 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	4 (100,0)
<b>Esteatose hepática (%)</b>	5 (45,5)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (25,0)
<b>Esplenomegalia (%)</b>	4 (36,4)	1 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
<b>Nefromegalia (%)</b>	7 (63,6)	1 (50,0)	4 (80,0)	2 (50,0)
<b>Hipertrofia de VE (%)</b>	4 (36,4)	1 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
<b>Nefropatia diabética (%)</b>	5 (45,5)	1 (50,0)	3 (60,0)	1 (25,0)
<b>Neuropatia periférica (%)</b>	2 (18,2)	1 (50,0)	1 (20,0)	0 (0,0)
<b>Retinopatia diabética (%)</b>	1 (9,1)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Abreviaturas: DM – diabetes mellitus, HAS – hipertensão arterial sistêmica, PA – Pressão arterial, HDL-c - *high density lipoprotein*, VE – ventrículo esquerdo.

A avaliação laboratorial dos indivíduos com LGC mostrou que, independente do tipo de mutação, os portadores de LGC apresentaram HOMA-IR e RAC elevados e níveis baixos de leptina e HDL-c. Todos os

pacientes apresentavam TFG normal. Na tabela 5 observam-se os achados laboratoriais dos indivíduos com LGC categorizados de acordo com o perfil genético.

**Tabela 5** - Avaliação laboratorial dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Variáveis	Total (n=11)	AGPAT2 (n=2)	BSCL2 (n=5)	Sem estudo genético (n=4)
Glicemia de jejum*(VR: 70 - 99 mg/dL)	129 (70- 263)	263	134 (90-308)	86 (70-102)
Glicemia de jejum (VR: 70 – 99 mg/dl)	80 (73- 83)	83	76	77 (73-81)
Insulina basal*(VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	19,8 (6,7-33,4)	23,3	19,4 (15,0-33,4)	15,7 (6,7-24,7)
Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	33,7 (3,9-102,0)	45,1	102,0	13,1(3,9-22,3)
HOMA-IR* (VR: até 2,71)	6,3 (1,2-15,1)	15,1	6,8 (5,1-14,5)	3,7 (1,2-6,2)
HOMA-IR (VR: até 2,71)	6,4 (0,7-9,2)	9,2	8,3	2,6 (,07-4,5)
A1c (%) *(VR: até 6,4)	7,7 (6,2-12,1)	12,1	8,0 (7,7-9,6)	6,8 (6,2-7,4)
A1c (%) (VR: até 6,4)	4,9 (4,4-6,6)	4,4	6,6	4,9 (4,6-5,2)
Leptina (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 1,1 ng/mL)	1,1 (0,8-1,7)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (0,8-1,4)	1,4 (1,1-1,7)
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	137 (97-772)	188 (136-239)	151 (120-772)	117 (97-137)
HDL-colesterol (VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL)	31 (22-50)	34 (31-36)	34 (22-50)	29 (25-32)
LDL-colesterol (VR: até 130 mg/dL)	82 (48-156)	88 (88-88)	85,1(74-156)	68 (48-84)
Triglicerídeos (VR: < 150 mg/dL)	110 (85-7123)	423 (86-760)	189 (85-7123)	106 (96-122)
AST(VR: ♂ - até 37; ♀ - ate 31 U/L)	23 (10-30)	22,5 (20-25)	33 (12-218)	20,5 (17-27)
ALT(VR: ♂ - até 41; ♀ - até 31 U/L)	9 (5-219)	7 (6-8)	27 (18-219)	8,5 (5-9)
Gama GT (VR: ♂ - 8 a 41; ♀ - 12 a 73U/L)	44 (9-108)	28,5 (9-48)	52 (44-108)	18 (15-26)
RAC (mg/dL) (VR: até 29)	89,5(0,2-5335,5)	2669,3 (3,1-5335,5)	131,0 (14,8-40,8)	15,1(0,25-331,9)
Creatinina (mg/dL) (VR:0,60-1,30)	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,5)
PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)	0,1 (0,01-4,4)	0,1 (0,01-0,2)	0,8 (0,07-4,4)	0,045 (0,0-0,2)
Ferritina (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161 ng/mL)	94,5 (35-902)	92,5 (59-126)	50 (50-902)	80 (35-96)
TSH (VR: 0,6 – 6,3 mUI/mL)	1,2 (0,8-3,1)	0,9 (0,8-1,0)	1,28 (0,9-3,06)	1,5(0,9-3,0)
Ht (%) (VR: ♂ - 40 a 54; ♀ - 36 a 48)	38,2 (26,8-44,0)	37,7(37,2-38,2)	40,3 (26,8-44,0)	38(35,5-41,2)
Hb (VR: ♂ - 12,8 a 17,8; ♀ - 11,5 a 16,4 g/dL)	13,3 (10,0-16,0)	13,5 (13,0-14,0)	13,0 (9,6-15,5)	13,2(11,7-14,4)

Abreviaturas: \* pacientes com diabetes, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance*, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, AST - Aspartato-aminotransferase, ALT - Alanina-aminotransferase, Gama GT – gama glutamil transferase, RAC – relação albumina cratinina, PCRus – proteína c reativa ultrasenssível, TSH - Hormônio tireoestimulante, Ht – hematócrito, Hb – Hemoglobina.

Em uma das portadoras da mutação do gene *BSCL2* (caso 8), a dosagem de triglicerídeos foi de 7.123 mg/dL. Trata-se da paciente com hipertrigliceridemia grave, com episódios recorrentes de pancreatite. Em relação A RAC, uma paciente com nefropatia diabética e mutação do gene *AGPAT2* (caso 10) apresentou proteinúria franca (5.335,5 mg/g). A RAC também estava alterada (131,2 mg/g) em uma criança não diabética e com mutação no gene *BSCL2* (caso 2).

#### 4.8.5 Características clínico-metabólicas do grupo com síndrome metabólica e grupo controle

O grupo controle (controle) foi constituído de 22 indivíduos saudáveis, pareados para sexo e idade com os pacientes portadores de LGC (grupo LGC). Nenhum dos participantes era tabagista ou fazia uso de qualquer medicação e 15 (68,2%) indivíduos eram sedentários. Em relação à história familiar, 4 (18%) tinham histórico familiar de doença cardiovascular, 8 (36,3%) de HAS e 5 (22,7%) de DM. Em relação ao estadiamento puberal, os 20 (90,9%) indivíduos eram púberes e 2 (9,1%) adultos.

Em comparação ao controle, os indivíduos do grupo LGC apresentaram maior prevalência de DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo. Os níveis de PAS e a frequência de PA acima do percentil 95 foram maiores no grupo LGC. Os níveis séricos de triglicerídeos foram mais elevados e o de HDL-c mais baixos nos portadores de LGC.

O grupo com síndrome metabólica (SM) foi constituído de 11 indivíduos portadores de síndrome metabólica, pareados para sexo e idade com o grupo LGC. Nenhum dos participantes do grupo SM era tabagista ou fazia uso de qualquer medicação e 9 (81,8%) indivíduos eram sedentários. Em relação à história familiar, 1 (10%) tinha histórico familiar de doença cardiovascular, 4 (36,3%) de HAS e 2 (18,1%) de DM. Em relação ao estadiamento puberal, os 11 participantes eram púberes.

Em relação ao grupo LGC não houve diferença na prevalência de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo. Os níveis pressóricos, a glicemia de jejum e o perfil lipídico também foram semelhantes entre os dois grupos. No entanto, os indivíduos do grupo SM apresentaram

maiores valores de IMC. As características clínico-metabólicas dos grupos LGC, SM e controle estão descritas na tabela 6.

**Tabela 6** - Características clínico-metabólicas dos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle.

Variáveis	Grupo LGC (n=11)	Controle (n=22)	Grupo SM (n=11)	p <sup>1*</sup>	p <sup>2*</sup>
<b>Sexo, feminino (%)</b>	7 (63,6)	15 (68,2)	6 (54,5)	1,000	1,000
<b>Idade (anos)</b>	10 (5-30)	12 (10-19)	13 (11-17)	0,281	0,373
<b>DM (%)</b>	7 (63,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001	<0,001
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	6 (54,5)	0 (0,0)	4 (36,4)	<0,001	0,670
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	11 (100,0)	0 (0,0)	11 (100,0)	<0,001	1,000
<b>HDL-colesterol baixo (%)</b>	11 (100,0)	11 (50,0)	11 (100,0)	0,013	1,000
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,0 (16,2-22,9)	18,1 (14,9-25,8)	25,5 (17,2-42,6)	0,985	0,001
<b>PAS (mmHg)</b>	122 (90-175)	101 (82-120)	111 (98-138)	0,004	0,199
<b>PAD (mmHg)</b>	76 (50-109)	65 (51-78)	67 (60-98)	0,089	0,263
<b>PA &gt; percentil 95</b>	7 (63,6)	0 (0,0)	3 (27,3)	<0,001	0,198
<b>Glicemia de jejum (mg/dL) (VR: 70 - 99)</b>	90 (70-263)	80 (65-96)	81 (70-110)	0,114	0,341
<b>Colesterol total (mg/dL) (VR: até 200)</b>	137 (97-772)	130 (89-158)	157 (125-211)	0,218	0,358
<b>HDL-colesterol (mg/dL) (VR: ♂ &gt; 40; ♀ &gt; 50)</b>	31 (22-50)	44 (29-61)	35 (25-41)	0,001	0,532
<b>LDL-colesterol (mg/dL) (VR: até 130)</b>	82 (48-156)	73 (45-101)	94 (69-146)	0,781	0,087
<b>Triglicerídeos (mg/dL) (VR: &lt; 150)</b>	110 (85-7123***)	70 (34-129)	154 (130-226)	<0,001	0,224

Abreviaturas: DM – diabetes mellitus, HDL-c - *high density lipoprotein*, IMC – Índice de massa corporal, PAS- Pressão arterial sistólica, PAD - Pressão arterial diastólica, LDL-c - *low density lipoprotein*..

#### 4.9 Avaliação da função endotelial utilizando a medida da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle

##### 4.9.1 Características da dilatação fluxo mediada da artéria braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita

O grupo LGC apresentou o diâmetro basal da artéria braquial de 2,9 mm (mín 2,3 – máx 3,8) e o diâmetro pós-oclusão de 3,2 mm (mín 2,5 - máx 4,0). A dilatação da artéria braquial foi de 8% (mín 2,9 – máx 10,3). Destes indivíduos, 9 (81,8%) tinham % dilatação mediada por fluxo da artéria braquial (%DMF) abaixo de 10.

Os parâmetros individuais da FMD dos pacientes com LGC estão descritos na tabela 7.

**Tabela 7** - Diâmetro basal, diâmetro pós-oclusão, porcentagem de dilatação da artéria braquial na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

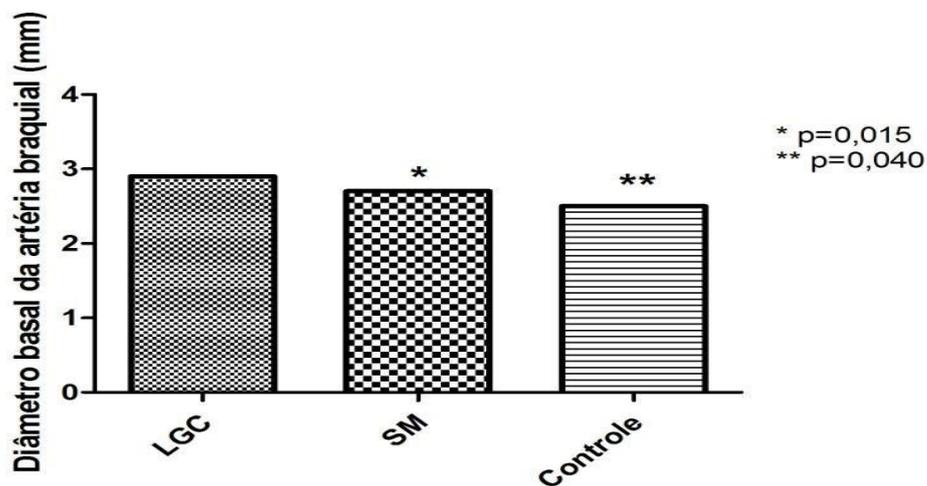
Casos LGC	Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	Diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (mm)	% FMD	FMD alterada (% DMF < 10)
1	2,7	2.84	5.2	Sim
2	2.9	3.2	10.3	Não
3	2.3	2.5	8.7	Sim
4	3.3	3.6	9.1	Sim
5	3.1	3.2	3.2	Sim
6	3.4	3.5	2.9	Sim
7	2.9	3.2	10.3	Não
8	2.5	2.7	8.0	Sim
9	3.8	4.0	5.3	Sim
10	2.8	3.0	7.1	Sim
11	3.4	3.7	8.8	Sim

Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, DMF – dilatação mediada pelo fluxo.

#### 4.9.2 Comparações das características da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle

Na figura 6, observam-se as diferenças do diâmetro da artéria braquial entre os grupos LGC, SM e controle. O diâmetro basal da artéria braquial foi maior no grupo LGC que nos demais grupos.

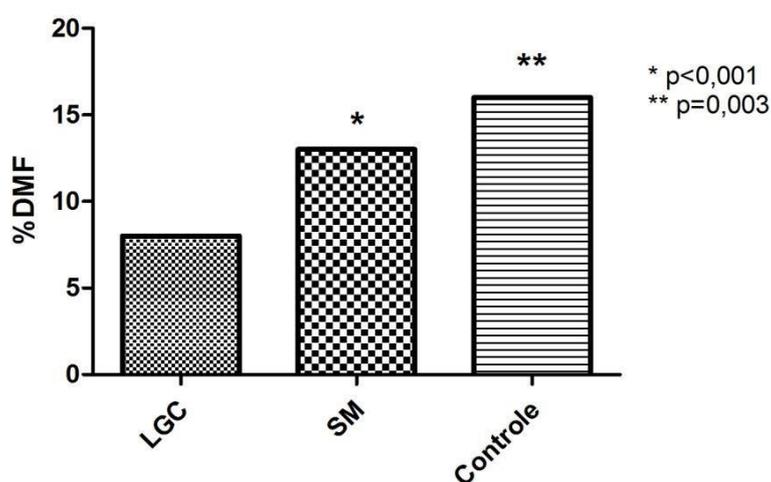
**Figura 6** - Diâmetro basal da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle



Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, SM – síndrome metabólica.

A % FMD foi menor no grupo LGC quando comparada ao grupo SM e ao controle como demonstrado na figura 7.

**Figura 7** - Porcentagem de dilatação fluxo-mediada da artéria braquial entre os grupos de lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle



Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, SM – síndrome metabólica.

Os resultados dos parâmetros avaliados na FMD nos grupos LGC, SM e controle estão descritos na tabela 8. A prevalência de FMD alterada (%FMD <10) foi maior no grupo LGC que no grupo SM e no controle. Não houve diferença do diâmetro pós-oclusão entre os grupos.

**Tabela 8** - Comparação entre os parâmetros avaliados pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle

Variáveis	Grupo LGC (n=11)	Grupo SM (n=11)	Controle (n=22)	p1*	p2*
<b>Diâmetro basal (mm)</b>	2,9 (2,3-3,8)	2,7 (2,0-3,2)	2,5 (2,0-3,6)	0,041	0,015
<b>Diâmetro pós-oclusão (mm)</b>	3,2 (2,5-4,0)	3,0 (2,2-4,1)	2,9 (2,4-4,0)	0,186	0,191
<b>% FMD</b>	8,0 (2,9-10,3)	13,0 (6,9-28,1)	16,0 (10,0-30,0)	0,005	<0,001
<b>FMD alterada (%FMD &lt; 10)</b>	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,003	<0,001

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo)- \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney. p<sup>1</sup>=LGC versus SM - p<sup>2</sup>=LGC versus controle Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, SM – síndrome metabólica, FMD – dilatação mediada pelo fluxo.

#### 4.9.3 Características clínico-metabólicas dos indivíduos com dilatação mediada por fluxo da artéria braquial normal e alterada no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Na tabela 9 encontram-se as características clínico-metabólicas entre os indivíduos com LGC com FMD normal e alterada. Não houve diferença entre os grupos. Também não houve diferença entre os resultados da FMD e o estadiamento puberal destes indivíduos (p= 1, 000).

**Tabela 9** - Características clínico-metabólicas do grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		p*
	FMD alterada (% FMD < 10) (n=9)	FMD normal (% FMD > 10) (n=2)	
<b>Sexo, feminino (%)</b>	6 (66,7)	1 (50,0)	1,000
<b>Idade (anos)</b>	10 (5-30)	10 (6-14)	0,727
<b>Diabetes melitus (%)</b>	6 (66,7)	1 (50,0)	1,000
<b>Duração do diagnóstico de diabetes mellitus(anos)</b>	7 (1-14)	13 (13-13)	0,571
<b>HAS (%)</b>	2 (22,2)	0 (0,0)	1,000
<b>PA &gt; percentil 95 (%)</b>	6 (66,7)	1 (50,0)	0,658
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	4 (44,4)	2 (100,0)	0,455
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	9 (100,0)	2 (100,0)	-
<b>HDL-colesterol baixo (%)</b>	9 (100,0)	2 (100,0)	-
<b>Hepatomegalia (%)</b>	9 (100,0)	2 (100,0)	-
<b>Esteatose hepática (%)</b>	5 (55,6)	0 (0,0)	0,154
<b>Esplenomegalia (%)</b>	4 (44,4)	0 (0,0)	0,237
<b>Nefromegalia (%)</b>	5 (55,6)	2 (100,0)	0,237
<b>Hipertrofia de VE (%)</b>	3 (33,3)	1 (50,0)	1,000
<b>Nefropatia (%)</b>	4 (44,4)	1 (50,0)	1,000
<b>Neuropatia periférica (%)</b>	2 (22,2)	0 (0,0)	1,000
<b>Retinopatia diabética (%)</b>	1 (11,1)	0(0,0)	1,000

Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, HAS – hipertensão arterial sistêmica, PA - Pressão arterial, HDL-c - *high density lipoprotein*, E – ventrículo esquerdo.

#### 4.9.4 Parâmetros laboratoriais do grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação mediada por fluxo da artéria braquial normal e alterada

Na tabela 10, observam-se os parâmetros laboratoriais dos indivíduos do grupo LGC divididos de acordo com a FMD, se normal (%FMD >10) ou alterada (%FMD <10), onde se observa níveis mais elevados de glicemia de jejum e ferritina neste último grupo.

**Tabela 10** - Parâmetros laboratoriais dos grupos com lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n =11)		p*
	FMD alterada (% FMD < 10) (n=9)	FMD normal (% FMD > 10) (n=2)	
<b>Glicemia de jejum (VR: 70 - 99 mg/dL)</b>	102 (73-263)	74 (70-78)	0,036
<b>Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)</b>	22,3 (3,9-45,1)	54,4 (6,7-102,0)	0,909
<b>HOMA-IR</b>	6,3 (0,7-15,1)	4,7 (1,2-8,3)	0,727
<b>A1c (%) (VR: até 6,4)</b>	7,4 (4,4-12,1)	6,4 (6,2-6,6)	0,582
<b>Leptina (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 11,1ng/mL)</b>	1,1 (0,8-1,4)	1,4 (1,0-1,7)	0,582
<b>Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)</b>	136 (97-772)	144 (137-151)	0,582
<b>HDL-colesterol (VR: ♂ &gt; 40; ♀ &gt; 50 mg/dL)</b>	31 (24-50)	27(22-32)	0,436
<b>LDL-colesterol (VR: até 130 mg/dL)</b>	79 (48-156)	88 (84-91)	0,333
<b>Triglicerídeos (VR: &lt; 150 mg/dL)</b>	110 (85-7123)	147 (105-189)	1,000
<b>AST (VR: ♂ - até 37; ♀ - ate 31 U/L)</b>	23 (12-218)	25,5 (18-33)	1,000
<b>ALT (VR: ♂ - até 41; ♀ - até 31 U/L)</b>	9 (6-219)	13,5 (5-22)	0,582
<b>Gama GT (VR: ♂ - 8 a 41; ♀ - 12 a 73 U/L)</b>	44 (9- 108)	36 (26-46)	1,000
<b>RAC (VR: até 29 mg/g)</b>	89,5 (0,2- 5335,5)	67,9 (4,6- 131,2)	0,909
<b>Cr (VR: ♂ - 0,7 a 1,3 ♀ - 0,6 a 1,10 mg/dL)</b>	0,4 (0,3- 0,7)	0,4 (0,3- 0,5)	0,727
<b>PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)</b>	0,1 (0,01- 4,4)	0,4 (0,01- 0,8)	0,727
<b>Ferritina (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161 ng/mL)</b>	111,0 (59- 902)	42,5 (35- 50)	0,044
<b>TSH (VR: 0,6 – 6,3 µU/ml)</b>	1,0 (0,8-3,1)	2,2 (1,3- 3,0)	0,327
<b>Hb (VR: ♂ - 12,8 a 17,8; ♀ - 11,5 a 16,4 g/dL)</b>	13,3 (10,0-16,0)	11,8 (12,0-12,0)	0,145
<b>Ht (%) (VR: ♂ - 40 a 54; ♀ - 36 a 48)</b>	39,0 (26,8-44,0)	36,1 (35,5-36,7)	0,145

Valores expressos em mediana (mínimo- máximo). \*Teste Mann-Whitney. Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance*, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, AST - Aspartato- aminotransferase, ALT - Alanina-aminotransferase, Gama GT – gama glutamil transferase, RAC – relação albumina cratinina, CR – Creatinina, PCRus – proteína c reativa ultrasensível, TSH - Hormônio tireoestimulante, Ht – hematocrito, Hb – Hemoglobina.

#### 4.9.5 Características da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus

Na tabela 11, encontram-se os parâmetros de avaliação da função endotelial pela FMD. Nos indivíduos com LGC diabéticos e não diabéticos. A frequência de FMD alterada foi maior nos diabéticos e estes apresentaram maior diâmetro basal, menor % FMD .

**Tabela 11** - Comparação entre os parâmetros avaliados pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus

Variáveis	Grupo LGC (n =11)		p*
	Sem DM (n=4)	Com DM (n=7)	
<b>Diâmetro basal (mm)</b>	2,8 (2,3- 3,3)	3,1 (2,5- 3,8)	0,230
<b>Diâmetro pós-oclusão (mm)</b>	3,0 (2,5- 3,6)	3,2 (2,7- 4,0)	0,412
<b>% FMD</b>	8,9 (5,2- 10,3)	7,1 (2,9- 10,3)	0,315
<b>DMF alterada (% DMF &lt; 10)</b>	3(75,0)	6 (85,7)	1,000

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo)- \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney  
Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, DM – diabetes mellitus

#### 4.9. 6 Características da dilatação da artéria braquial nos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Na tabela 12, estão descritos os parâmetros da FMD nos indivíduos com LGC de acordo com o perfil genético. O % de FMD alterada foi maior nos pacientes *BSCL2* mutantes e estes apresentaram maior diâmetro basal e menor % de FMD.

**Tabela 12** - Avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial dos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Variáveis	Grupo LGC (n=8)		p*
	Mutação no gene <i>AGPAT2</i> (n=2)	Mutação no gene <i>BSCL2</i> (n=5)	
<b>Diâmetro basal (mm)</b>	2,6 (2,3-2,8)	3,1 (2,5-3,8)	0,286
<b>Diâmetro pós-oclusão (mm)</b>	2,8 (2,5-3,0)	3,2(2,7-4,0)	0,286
<b>% FMD</b>	7,9 (7,1-8,7)	5,3 (2,9-10,3)	0,429
<b>FMD alterada (% FMD &lt; 10)</b>	2 (100,0)	4 (80,0)	1,000

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo)- \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, FMD – dilatação mediada pelo fluxo.

#### 4.9.7 Relação entre dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada, índice tornozelo braquial e espessura íntima média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Na tabela 13 estão descritas as relações entre os valores do índice tornozelo braquial (ITB) e da espessura íntima média carotídea (EIMc) no grupo LGC com DMF normal e alterada. Não houve diferença entre os grupos.

**Tabela 13** - Medidas da espessura íntima média carotídea e do índice tornozelo braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com dilatação fluxo-mediada da artéria braquial normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		p*
	FMD alterada (% FMD < 10) (n=9)	FMD normal (% FMD > 10) (n=2)	
<b>EIMc direita</b>	0,61 (0,50-0,85)	0,59 (0,52-0,66)	0,811
<b>EIMc esquerda</b>	0,63 (0,48 – 0,65)	0,55 (0,55 – 0,56)	0,406
<b>ITB</b>	1,1 (1,1-1,2)	1,2 (1,0-1,3)	0,436

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo)- \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, EIMc - determinação da espessura íntima média carotídea, ITB – Índice tornozelo braquial.

#### 4.10 Avaliação da função endotelial por tonometria arterial periférica de lipodistrofia generalizada congênita e controle

##### 4.10.1 Características clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

Na tabela 14, estão descritas as características clínico-laboratoriais dos indivíduos dos grupos LGC e controle que realizaram a tonometria arterial periférica (PAT). O grupo LGC apresentou maior prevalência de DM, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo.

Os níveis de PAS e PAD eram mais elevados no grupo LGC e observou-se também maior frequência de PA acima do percentil 95. Os níveis séricos de triglicérides foram mais elevados e o de HDL-c mais baixos nos portadores de LGC.

**Tabela 14** - Características clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle avaliados pela tonometria arterial periférica

Variáveis	Grupo LGC (n=11)	Controle (n=11)	p*
<b>Sexo, feminino (%)</b>	7 (63,6)	8 (72,7)	1,000
<b>Idade (anos)</b>	10 (5-30)	11 (10-18)	0,562
<b>DM (%)</b>	7 (63,6)	0 (0,0)	0,004
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	6 (54,5)	0 (0,0)	0,012
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	11 (100,0)	0 (0,0)	<0,001
<b>HDL-colesterol baixo (%)</b>	11 (100,0)	7 (63,6)	0,090
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,0 (16,2-22,9)	17,3 (15,4-24,4)	0,652
<b>PAS (mmHg)</b>	122 (90-175)	102 (82-118)	0,019
<b>PAD (mmHg)</b>	76 (50-109)	65 (51-78)	0,040
<b>PA &gt; percentil 95</b>	7 (63,6)	0 (0,0)	0,004
<b>Glicemia de jejum (VR: 70 - 99 mg/dL)</b>	90 (70-263)	77 (65-96)	0,065
<b>Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)</b>	137 (97-772)	131 (89-158)	0,365
<b>HDL-colesterol (VR: ♂ &gt; 40; ♀ &gt; 50 mg/dL)</b>	31 (22-50)	43 (29-61)	0,010
<b>LDL-colesterol (VR: até 130 mg/dL)</b>	82 (48-156)	79 (53-99)	0,824
<b>Triglicédeos (VR: &lt; 150 mg/dL)</b>	110 (85-7123)	69 (41-129)	<0,001

Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, DM - diabetes mellitus, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, IMC - Índice de massa corporal, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, PA - pressão arterial

Comparações dos parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica entre os grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

As características individuais da PAT dos pacientes do grupo LGC estão descritas na tabela 15.

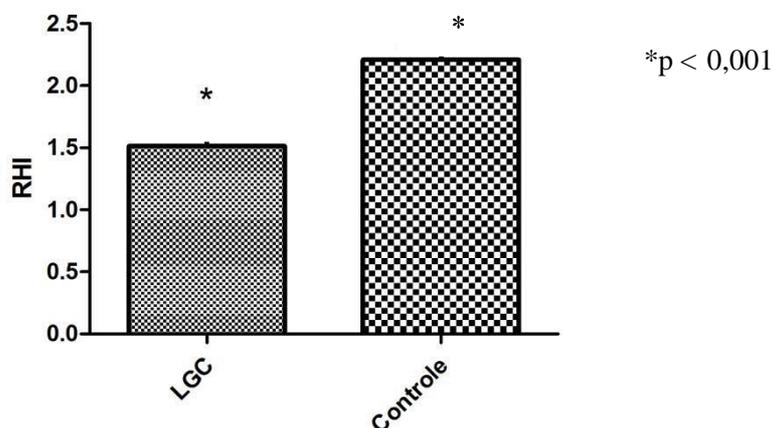
**Tabela 15** - Características individuais dos parâmetros avaliados pela tonometria arterial periferia nos grupo com lipodistrofia generalizada congênita

Casos	RHI	PAT ratio	<b>BPA</b>	PAT-Aix	PAT alterada (RHI < 1,67)	PAT alterada RHI < 1,35
<b>1</b>	1.62	0.802	62,046	0,141	Sim	não
<b>2</b>	1.73	0.491	520,053	6,637	Não	não
<b>3</b>	1.82	0.503	490,088	3,975	Não	não
<b>4</b>	0.96	0.155	299,504	0,125	Sim	sim
<b>5</b>	1.68	0.777	59,644	0,000	Não	não
<b>6</b>	0.77	0.053	602,254	0,610	Sim	sim
<b>7</b>	1.66	1.30	598,772	0,035	Sim	não
<b>8</b>	1.09	0.51	316,029	-0,236	Sim	sim
<b>9</b>	2.25	1	136,974	0,106	Não	não
<b>10</b>	1.41	0.527	360,930	-0,374	Sim	não
<b>11</b>	1.66	0.33	351,601	3,263	Sim	não

Abreviaturas: RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Tonometria Arterial Periférica , PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA – Amplitude media do pulso braquial.

Na figura 8, observa-se a diferença entre os valores do RHI nos grupos LGC e controle. O RHI foi menor no grupo LGC.

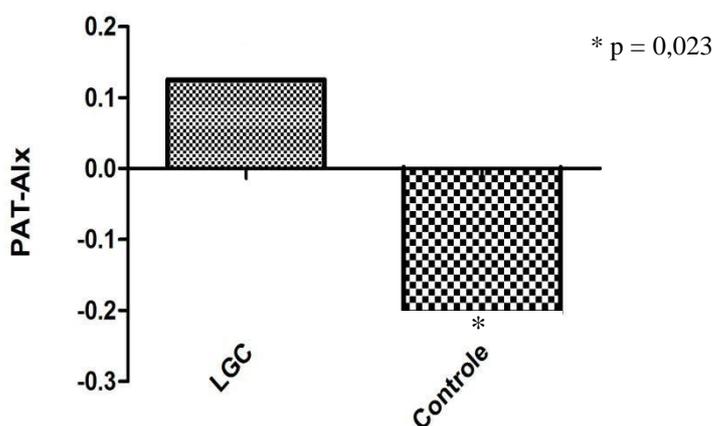
**Figura 8** - Índice de hiperemia reativa nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle



Abreviaturas LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa

O PAT-AIx foi maior no grupo com LGC em comparação ao controle conforme demonstrado na figura 9.

**Figura 9** - Índice de aumento da tonometria arterial periférica entre os grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle.



Abreviaturas LGC - Lipodistrofia generalizada congênita,  
PAT-AIx - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT

Os resultados dos parâmetros avaliados na PAT nos grupos LGC e controle estão descritos na tabela 16. A prevalência de PAT alterada ( $RHI \leq 1,67$ ) foi de 63,6% no grupo LGC, enquanto que nenhum dos indivíduos do grupo controle apresentou alteração da PAT.

**Tabela 16** - Comparação entre os parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

Variáveis	Grupo LGC (n=11)	Controle P (n=11)	p*
<b>RHI</b>	1,7 (0,8- 2,3)	2,1 (1,7-3,0)	<0,001
<b>PAT ratio</b>	0,5 (0,1- 1,3)	0,7 (0,3-1005,0)	0,438
<b>BPA</b>	351,6 (59,6- 602,3)	448,2 (118,9-1211,8)	0,519
<b>PAT-Aix</b>	0,1 (-0,4- 6,6)	-0,2 (-2,0-2,0)	0,023
<b>PAT alterada (<math>RHI \leq 1,67</math>)</b>	7 (63,6)	0 (0,0)	0,004

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo) - \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - razão da amplitude média do pulso digital no braço teste pre e pós oclusão na Tonometria Arterial Periférica, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA - Amplitude media pulso braquial.

#### 4.10.3 Características clínico-metabólicas dos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada

As características clínico-metabólicas do grupo LGC com PAT normal e alterada estão descritas na tabela 17. Não houve diferença entre os achados nos pacientes com PAT normal e alterada. Também não houve diferença entre os resultados da PAT e o estadiamento puberal ( $p=0,167$ ).

**Tabela 17** - Características clínico-metabólicas do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		p*
	PAT alterada (RHI < 1,67) (n=7)	PAT normal (RHI > 1,67) (n=4)	
<b>Sexo, feminino (%)</b>	4 (57,1)	3 (75,0)	1,000
<b>Idade (anos)</b>	14 (5;30)	12 (6;14)	0,315
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	5 (71,4)	2 (50,0)	0,576
<b>Duração do diagnóstico de diabetes mellitus (anos)</b>	8,5 (6;14)	1,8 (1,0;2,5)	0,095
<b>HAS (%)</b>	2 (28,6)	0	0,095
<b>PA &gt; percentil 95</b>	5 (71,4)	2 (50,0)	0,576
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	5 (71,4)	1 (25,0)	0,242
<b>Hipertrigliceridemia (%)</b>	7 (100,0)	4 (100,0)	-
<b>HDL-colesterol baixo (%)</b>	7 (100,0)	4 (100,0)	-
<b>Hepatomegalia (%)</b>	7 (100,0)	4 (100,0)	-
<b>Esteatose hepática (%)</b>	3 (42,9)	2 (50,0)	1,000
<b>Esplenomegalia (%)</b>	2 (28,6)	2 (50,0)	1,000
<b>Nefromegalia (%)</b>	4 (57,1)	3 (75,0)	1,000
<b>Hipertrofia de VE (%)</b>	2 (28,6)	2 (50,0)	0,576
<b>Nefropatia (%)</b>	4 (57,1)	2 (50,0)	1,000
<b>Neuropatia periférica (%)</b>	2 (28,6)	0 (0,0)	0,491
<b>Retinopatia (%)</b>	1 (11,1)	0(0,0)	1,000

Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT - Tonometria Arterial Periférica, HAS – hipertensão arterial sistêmica, PA – Pressão arterial, HDL-c - *high density lipoprotein*, VE – Ventrículo esquerdo.

#### 4.10.4 Parâmetros laboratoriais dos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita tonometria arterial periférica normal e alterada

Na tabela 18, estão descritos os resultados da avaliação laboratorial do grupo LGC com PAT normal e alterada. Os pacientes com PAT alterada apresentaram níveis de insulina basal mais baixos que aqueles com exame normal.

**Tabela 18** - Parâmetros laboratoriais do grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		p*
	PAT alterada (RHI < 1,67) (n=7)	PAT normal (RHI > 1,67) (n=4)	
Glicemia de jejum (VR: 70 – 99 mg/dL)	102 (70-263)	87 (78-129)	0,788
Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	19,0 (3,9-24,7)	39,3(19,8-102,0)	0,042
HOMA-IR (VR: até 2,71)	5,1 (0,7-15,1)	7,9 (6,3-9,2)	0,315
A1c (%) (VR: até 6,4)	7,3 (4,6-12,1)	7,2 (4,4-8,3)	0,927
Leptina (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 11,1 ng/mL)	1,3 (1,0-1,7)	1,0 (0,8-1,4)	0,230
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	137 (97-772)	137 (120-151)	0,788
HDL-colesterol (VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL)	32 (25-50)	28 (22-41)	0,315
LDL-colesterol (VR: até 130 mg/dL)	82 (48-156)	83 (74-91)	0,730
Triglicerídeos (VR: <150 mg/dL)	122 (96-7123)	98 (85-189)	0,230
AST (VR: ♂ - até 37; ♀ - até 31 U/L)	22 (17-218)	29 (12-60)	0,648
ALT (VR: ♂ - até 41; ♀ - até 31 U/L)	9 (5-219)	20 (8-68)	0,412
Gama GT (VR: ♂ - 0,7 a 1,3 ♀ - 0,6 a 1,10 U/L)	26 (15-108)	45 (9-85)	1,000
RAC (VR: até 29 mg/dL)	215 (0,2-5335,5)	52,2 (3,1-131,2)	0,412
Creatinina (VR:0,60-1,30 mg/dL)	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,5)	0,412
PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)	0,1 (0,01-4,4)	0,5 (0,01-2,0)	0,527
Ferritina (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161 ng/mL)	96 (35-200)	59 (50-902)	0,833
TSH (mUI/mL)(VR: 0,6 – 6,3)	1,8 (0,8-3,1)	1,0 (0,9-1,3)	0,412
Hb (VR: ♂ - 12,8 a 17,8; ♀ - 11,5 a 16,4 g/dL)	13,1 (10,0-14,0)	13,8 (12,0-16,0)	0,230
Ht (%) (VR: ♂ - 40 a 54; ♀ - 36 a 48)	37,2 (26,8-41,2)	39,3 (36,7-44,0)	0,412

Valores expressos em mediana (mínimo- máximo). \*Teste Mann-Whitney. Abreviaturas : LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, PAT - Tonometria Arterial Periférica, RHI - Índice de hiperemia reativa, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance*, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, AST - Aspartato-aminotransferase, ALT - Alanina-aminotransferase, Gama GT – gama glutamil transferase, RAC – relação albumina cratinina, PCRus – proteína c reativa ultrasenssível, TSH - Hormônio tireostimulante, Ht – hematocrito, Hb – Hemoglobina.

#### 4.10.5 Características da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus

Na tabela 19, estão descritos os parâmetros avaliados pela PAT nos indivíduos com LGC com e sem DM. Não houve diferença entre os grupos.

**Tabela 19** - Parâmetros avaliados pela tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita com e sem diabetes mellitus

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		p*
	Não Diabéticos (n=4)	Diabéticos (n=7)	
<b>RHI</b>	1,7 (1,0-1,8)	1,7 (0,8-2,3)	0,788
<b>PAT ratio</b>	0,5 (0,2-0,8)	0,5 (0,1-1,3)	0,527
<b>BPA</b>	394,8 (62,0-520,1)	351,6 (59,6- 602,3)	0,927
<b>PAT – Aix</b>	2,1 (0,1-6,6)	0,04 (-0,4-3,3)	0,073
<b>PAT alterada (RHI <math>\leq</math> 1,67)</b>	2 (50,0)	5 (71,4)	0,576

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo) \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - razão da amplitude média do pulso digital no braço teste pré e pós oclusão na Tonometria Arterial Periférica, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA – Amplitude media do pulso braquial.

#### 4.10.6 Características da tonometria arterial periférica nos indivíduos do grupo lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Os resultados da avaliação pela PAT nos indivíduos do grupo LGC portadores de mutação nos genes *AGPAT2* e *BSCL2* encontram-se na tabela 20. Não houve diferença nos parâmetros avaliados pela PAT entre estes grupos.

**Tabela 20** - Avaliação da função endotelial pela tonometria arterial periférica em indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita de acordo com o perfil genético

Variáveis	Grupo LGC (n=8)		*p
	Mutação no gene <i>AGPAT2</i> (n=2)	Mutação no gene <i>BSCL2</i> (n=5)	
<b>RHI</b>	1,6 (1,4-1,8)	1,7 (0,8-2,3)	0,857
<b>PAT ratio</b>	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,1-1,0)	0,857
<b>BPA</b>	425,5 (360,9-490,1)	316,0 (59,6-602,3)	0,643
<b>PAT-AIx</b>	1,8 (-0,4-4,0)	0,1 (-0,2-6,6)	0,857
<b>PAT alterada (RHI ≤ 1,67)</b>	1 (50,0)	2 (40,0)	1,000

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo) \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Razão da amplitude média do pulso digital no braço teste pré e pós oclusão, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA – Amplitude media do pulso braquial.

4.10.7 Análise da associação entre tonometria arterial periférica normal e alterada, índice tornozelo braquial e espessura íntima média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Na tabela 21, mostra a análise da associação entre as medidas do ITB e da EIMc no grupo LGC de com PAT normal e alterada. Não houve diferença entre os grupos.

**Tabela 21** - Medidas da espessura íntima média carotídea e do índice tornozelo braquial no grupo lipodistrofia generalizada congênita com tonometria arterial periférica normal e alterada

Variáveis	Grupo LGC (n=11)		*p
	PAT alterada (RHI ≤ 1,67) (n=7)	PAT normal (RHI > 1,67) (n=4)	
<b>EIMc direita</b>	0,61 (0,5-0,85)	0,58 (0,28-0,69)	0,848
<b>ITB esquerda</b>	0,59 (0,48 -0,65)	0,59 (0,55 – 0,63)	0,703
<b>ITB</b>	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,0-1,3)	0,792

Valores expressos em n (%) ou mediana (mínimo-máximo) \*Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer e Mann-Whitney Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT - Tonometria Arterial Periférica, EIMc - determinação da espessura intimal media carotídea, ITB – Índice tornozelo braquial.

#### 4.10.8 Análise de concordância entre os resultados da avaliação da função endotelial por dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Quando analisada a concordância entre os resultados encontrados na FMD e na PAT nos pacientes com LGC, observou-se que somente 36,4% apresentavam-se discordantes (0,120) (tabela 22).

**Tabela 22** - Análise de concordância entre os resultados da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e da tonometria arterial periférica nos pacientes com lipodistrofia generalizada congênita

Casos LGC	%FMD	%FMD < 10	RHI	RHI ≤ 1,67	Concordância entre DMF e
					PAT
1	5.2	+	1.62	+	Sim
2	10.3	-	1.73	-	Sim
3	8.7	+	1.82	-	Não
4	9.1	+	0.96	+	Sim
5	3.2	+	1.68	-	Não
6	2.9	+	0.77	+	Sim
7	10.3	-	1.66	+	Não
8	8.0	+	1.09	+	Sim
9	5.3	+	2.25	-	Não
10	7.1	+	1.41	+	Sim
11	8.8	+	1.66	+	Sim

Abreviaturas: LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT - Tonometria Arterial Periférica, FMD – dilatação mediada pelo fluxo.

#### 4.10.9 Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais dos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle

Na tabela 23, estão descritas as análises das correlações entre %FMD, diâmetro basal da artéria braquial, diâmetro pós-oclusão e parâmetros clínico-laboratoriais dos grupos LGC, SM e controle submetidos a FMD. Observou-se correlação negativa da %FMD com PAS, PAD, triglicerídeos e diâmetro basal da artéria braquial; e correlação positiva com HDL-c. O diâmetro basal da artéria braquial se correlacionou positivamente com a idade, PAS, PAD, diâmetro pós-oclusão. Já o diâmetro pós-oclusão apresentou correlação positiva com a idade, PAS e PAD.

**Tabela 23** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínicos-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita, síndrome metabólica e controle

Variáveis	n=44					
	%FMD		Diâmetro basal		Diâmetro pós-oclusão	
	r	p	r	p	r	p
Idade (anos)	-0,017	0,911	0,345	0,022	0,390	0,009
PAS (mmHg)	-0,332	0,028	0,465	0,001	0,429	0,004
PAD (mmHg)	-0,318	0,035	0,351	0,019	0,281	0,064
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,037	0,809	0,212	0,167	0,226	0,39
Glicemia de jejum (VR: 70 - 99 mg/dL)	-0,229	0,134	0,238	0,119	0,183	0,235
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	-0,067	0,663	-0,019	0,903	-0,057	0,711
HDL-c (VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL)	0,295	0,052	-0,133	0,391	-0,062	0,689
LDL-c (VR: até 130 mg/dL)	-0,015	0,925	0,026	0,870	-0,015	0,926
Triglicerídeos (VR: < 150 mg/dl)	-0,399	0,007	0,117	0,448	0,002	0,884
Diâmetro basal (mm)	-0,426	0,004	-	-	0,954	<0,001
Diâmetro pós-oclusão (mm)	-0,169	0,271	0,954	<0,001	-	-
FMD (%)	-	-	-0,426	0,004	-0,169	0,271

Abreviaturas: FMD – dilatação mediada pelo fluxo, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, PA – pressão arterial, IMC – Índice de massa corporal, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica,

Correlação de Spearman (p>0,005)

#### 4.10.10 Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais e da tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

Na tabela 24, estão descritas as correlações entre parâmetros da FMD, da PAT e parâmetros clínico-laboratoriais nos grupos LGC e controle submetidos a FMD e a PAT. A % FMD apresentou correlação negativa com PAS, glicemia de jejum, triglicerídeos e diâmetro basal. O diâmetro basal apresentou correlação positiva com PAS e com o diâmetro pós-oclusão. O diâmetro pós-oclusão apresentou correlação positiva com PAS.

**Tabela 24** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e parâmetros clínico-laboratoriais e da tonometria arterial periférica nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

Variáveis	n=22					
	%FMD		Diâmetro basal		Diâmetro pós-oclusão	
	r	p	r	p	R	p
<b>Idade (anos)</b>	0,037	0,867	0,274	0,217	0,364	0,096
<b>PAS (mmHg)</b>	-0,466	0,029	0,656	0,001	0,625	0,002
<b>PAD (mmHg)</b>	-0,348	0,112	0,374	0,087	0,277	0,211
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,179	0,423	0,363	0,096	0,342	0,119
<b>Glicemia de jejum (VR: 70 - 99 mg/dL)</b>	-0,494	0,019	0,378	0,083	0,288	0,194
<b>Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)</b>	-0,173	0,442	-0,085	0,705	-0,174	0,439
<b>HDL-c (VR: ♂ &gt; 40; ♀ &gt; 50 mg/dL)</b>	0,352	0,108	-0,338	0,123	-0,222	0,321
<b>LDL-c (VR: até 130 mg/dL)</b>	0,003	0,991	-0,175	0,460	-0,246	0,295
<b>Triglicerídeos (VR: &lt; 150 mg/dL)</b>	-0,596	0,003	0,257	0,247	0,011	0,960
<b>Diâmetro basal (mm)</b>	-0,616	0,002	-	-	0,921	<0,001
<b>Diâmetro pós-oclusão (mm)</b>	-0,286	0,196	0,920	<0,001	-	-
<b>%FMD</b>	-	-	-0,615	0,002	-0,286	0,196
<b>RHI</b>	0,611	0,002	-0,273	0,218	-0,055	0,807
<b>PAT ratio</b>	0,032	0,888	0,004	0,986	-0,026	0,908
<b>PAT-Aix</b>	-0,290	0,190	0,405	0,061	0,320	0,146
<b>BPA</b>	0,320	0,146	-0,149	0,507	-0,005	0,982

Correlação de Spearman ( $p > 0,005$ ) Abreviaturas: FMD – dilatação mediada pelo fluxo, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, IMC – Índice de massa corporal, *HDL-c* - *high density lipoprotein*, *LDL-c* - *low density lipoprotein*, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Tonometria Arterial Periférica,, BPA - Amplitude média do pulso basal

4.10.11 Análises das correlações entre as características avaliadas pela tonometria arterial periférica e parâmetros clínico-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

As análises das correlações entre os parâmetros da PAT e os achados clínico-laboratoriais e da FMD nos grupos LGC e controle submetidos a PAT estão descritas na tabela 25. O RHI apresentou correlação negativa com PAD e triglicerídeos. O PAT-AIx apresentou correlação negativa com HDL-c.

**Tabela 25** - Análises das correlações entre as características da tonometria arterial periférica e parâmetros clínico-laboratoriais nos grupos lipodistrofia generalizada congênita e controle

Variáveis	Correlação de Spearman (n=22)							
	RHI		PAT ratio		PAT-AIx		BPA	
	r	p	r	p	r	p	r	P
<b>Idade (anos)</b>	0,245	0,271	0,306	0,165	-0,220	0,325	0,116	0,607
<b>PAS (mmHg)</b>	-0,199	0,373	0,099	0,661	0,354	0,106	0,057	0,800
<b>PAD (mmHg)</b>	-0,443	0,038	-0,052	0,817	0,309	0,162	0,063	0,781
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,077	0,733	0,377	0,083	0,092	0,684	-0,294	0,183
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b> (VR: 70 - 99)	-0,292	0,187	-0,097	0,666	0,176	0,433	-0,259	0,245
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> (VR: até 200)	-0,298	0,178	-0,127	0,571	-0,015	0,948	0,125	0,578
<b>HDL-c (mg/dL)</b> (VR: ♂ > 40; ♀ > 50)	0,384	0,078	0,105	0,642	-0,537	0,009	0,249	0,263
<b>LDL-c (mg/dL)</b> (VR: até 130)	0,057	0,810	0,053	0,825	0,222	0,346	0,095	0,689
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b> (VR: < 150)	-0,723	<0,001	-0,315	0,153	0,258	0,247	0,002	0,994

Correlação de Spearman (p>0,005) Abreviaturas: RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Tonometria Arterial Periférica, BPA - Amplitude média do pulso basal, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, IMC – Índice de massa corporal, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*,

4.10.12 Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, media da espessura intima média carotídea e os achados da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita.

A tabela 26 mostra as análises das correlações entre os parâmetros da FMD com os achados clínico-laboratoriais, ITB, EIMc e os achados da PAT no grupo LGC. Observou-se uma correlação negativa entre FMD e ferritina; correlação negativa com EIMc e positiva com diâmetro pós-oclusão e diâmetro basal.

**Tabela 26** - Análises das correlações entre os parâmetros da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, media da espessura intima média carotídea e os achados da tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita.

Variáveis	Correlação de Spearman (n=11)					
	FMD		Diâmetro basal		Diâmetro pós-oclusão	
	r	p	r	p	r	p
Idade (anos)	0,032	0,925	0,219	0,542	0,343	0,301
PAS (mmHg)	-0,132	0,698	0,378	0,281	0,423	0,195
PAD (mmHg)	0,291	0,386	-0,388	0,267	-0,267	0,427
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,082	0,810	0,319	0,369	0,369	0,265
Glicemia de jejum (VR: 70 – 99 mg/dL)	-0,519	0,102	-0,073	0,841	-0,045	0,893
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	-0,171	0,615	-0,303	0,395	-0,326	0,327
HDL-c (VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL)	-0,251	0,456	-0,021	0,953	-0,041	0,904
LDL-c (VR: até 130 mg/dL)	-0,100	0,797	-0,289	0,487	-0,458	0,215
Triglicerídeos (VR: < 150 mg/dL)	-0,027	0,936	-0,299	0,402	-0,174	0,608
Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	0,360	0,277	-0,055	0,880	0,165	0,627
A1C (%) (VR: até 6,4)	-0,533	0,091	0,408	0,241	0,358	0,280
HOMA-IR (VR: até 2,71)	0,009	0,979	-0,573	0,083	-0,348	0,293
Leptina (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 11,1 ng/mL)	0,209	0,538	-0,110	0,761	-0,085	0,804
Ferritina (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161 ng/mL)	-0,729	0,017	0,134	0,730	0,055	0,879
PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)	-0,100	0,769	-0,100	0,797	0,006	0,986
RAC (VR: até 29 mg/dL)	-0,109	0,749	0,232	0,519	0,312	0,350
ITB	0,311	0,352	-0,576	0,081	-0,445	0,169
EIMc	0,483	0,132	-0,689	0,027	-0,497	0,120
Diâmetro basal (mm)	-0,156	0,648	-	-	0,969	<0,001
Diâmetropós-oclusão (mm)	0,027	0,936	0,969	<0,001	-	-
%FMD	-	-	-0,281	0,431	0,028	0,936
RHI	0,189	0,577	-0,043	0,906	0,037	0,914
PAT ratio	-0,059	0,863	-0,189	0,601	-0,183	0,589
PAT-Aix	0,269	0,424	0,170	0,637	0,128	0,707
BPA	0,359	0,277	-0,225	0,531	-0,064	0,851

Correlação de Spearman (p>0,005) Abreviaturas: FMD – dilatação mediada pelo fluxo, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, IMC – Índice de massa corporal, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance*, PCRus – proteína c reativa ultrasensível, RAC – relação albumina creatinina, ITB – Índice tornozelo braquial, EIMc - determinação da espessura intimal média carotídea, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Tonometria Arterial Periférica, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA - Amplitude média do pulso basal

4.10.13 Análises das correlações entre os parâmetros da tonometria arterial periférica com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura da intima-média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Na tabela 27, está descrita as análises das correlações entre os parâmetros da PAT com os achados clínico-laboratoriais, ITB, EIM-c no grupo LGC. Observou-se correlação positiva entre RHI e insulina e negativa com triglicerídeos. Observou-se também uma relação positiva do BPA com LDL-c

**Tabela 27** - Análises das correlações entre os parâmetros da tonometria arterial periférica com os achados clínico-laboratoriais, índice tornozelo braquial, média da espessura intima média carotídea no grupo lipodistrofia generalizada congênita.

Variáveis	Correlação de Spearman (n=11)							
	RHI		PAT ratio		PAT-Aix		BPA	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade (anos)	-0,092	0,788	0,115	0,736	-0,510	0,109	0,092	0,788
PAS (mmHg)	0,205	0,544	0,055	0,873	-0,005	0,989	0,301	0,369
PAD (mmHg)	-0,247	0,464	-0,183	0,591	-0,055	0,873	0,502	0,115
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,082	0,810	0,242	0,473	-0,402	0,221	0,096	0,779
Glicemia de jejum (VR: 70 – 99 mg/dL)	-0,328	0,325	-0,282	0,401	-0,464	0,151	-0,045	0,894
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	-0,203	0,549	0,041	0,905	-0,251	0,457	0,506	0,112
HDL-c (VR: ♂ > 40; ♀ > 50mg/dL)	-0,199	0,558	0,219	0,518	-0,506	0,112	0,164	0,629
LDL-c (VR: até 130 mg/dL)	0,050	0,898	-0,033	0,932	0,450	0,224	0,683	0,042*
Triglicerídeos (VR: < 150 mg/dL)	-0,688	0,019	-0,464	0,151	-0,336	0,312	0,264	0,433
A1c (%) (VR: até 6,4)	-0,141	0,679	0,018	0,958	0,427	0,190	0,045	0,894
Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	0,610	0,046	0,263	0,433	-0,427	0,189	0,100	0,769
HOMA-IR (VR: até 2,71)	0,232	0,492	-0,073	0,832	-0,218	0,519	0,091	0,790
Leptina (ng/mL) (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 11,1)	-0,185	0,586	0,497	0,516	-0,229	0,498	-0,164	0,631
Ferritina (ng/mL) (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161)	-0,492	0,148	-0,188	0,603	-0,564	0,089	-0,454	0,187
PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)	-0,005	0,989	-0,188	0,602	-0,395	0,258	-0,340	0,336
RAC (VR: até 29 mg/dL)	-0,401	0,222	-0,473	0,142	-0,182	0,593	0,345	0,298
ITB	-0,118	0,731	-0,432	0,184	0,073	0,829	-0,087	0,798
EIMc	0,223	0,509	-0,223	0,509	0,137	0,689	0,169	0,620

Correlação de Spearman ( $p > 0,005$ ) Abreviaturas: RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT ratio - Tonometria Arterial Periférica, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA - Amplitude média do pulso basal, PAS - pressão arterial sistólica, PAD - pressão arterial diastólica, IMC - Índice de massa corporal, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment - Insulin Resistance*, PCRus - proteína c reativa ultrasensível, RAC - relação albumina creatinina, ITB - Índice tornozelo braquial, EIMc - determinação da espessura intimal media carotídea

4.10.14 Análises das correlações entre índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e características clínicas, laboratoriais e parâmetros de avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Nesta análise, observou-se correlação positiva entres ITB e EIMcm e entre a EIMcm e HOMA-IR

**Tabela 28** - Análises das correlações entre índice tornozelo braquial, média da espessura íntima média carotídea e características clínicas, laboratoriais e parâmetros de avaliação da função endotelial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e tonometria arterial periférica no grupo lipodistrofia generalizada congênita

Variáveis	LGC (n=11)			
	ITB		EIMcm	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,035	0,919	0,046	0,893
PAS (mmHg)	-0,415	0,205	-0,103	0,746
PAD (mmHg)	0,323	0,332	0,442	0,174
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,218	0,402	0,018	0,863
Glicemia de jejum (VR: 70 - 99 mg/dL)	0,276	0,412	0,182	0,592
Insulina basal (VR: 2,6 - 24,9 mUI/mL)	0,290	0,388	0,537	0,088
A1C (%) (VR: até 6,4)	-0,377	0,253	-0,282	0,400
HOMA-IR (VR: até 2,71)	0,451	0,164	0,683	0,020
Colesterol total (VR: até 200 mg/dL)	-0,141	0,680	0,216	0,522
HDL-c (VR: ♂ > 40; ♀ > 50 mg/dL)	-0,101	0,767	0,200	0,554
LDL-c (VR: até 130 mg/dL)	-0,286	0,456	0,025	0,949
Triglicerídeos (VR: < 150 mg/dL)	0,326	0,327	0,191	0,573
Ferritina (VR: ♂ - 16 a 300; ♀ - 4 a 161 ng/mL)	0,209	0,562	-0,200	0,579
Leptina (VR: ♂ - 2 a 5,6; ♀ - 3,75 a 11,1 ng/mL)	0,201	0,553	-0,307	0,359
PCRus (VR: 0,1 – 1 mg/dL)	0,401	0,222	0,155	0,668
RAC (VR: até 29 mg/dL)	0,069	0,840	0,169	0,620
ITB	-	-	0,719	0,013
EIMc (cm)	0,593	0,050	-	-
Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	-0,508	0,111	-0,689	0,027
Diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (mm)	-0,445	0,170	-0,497	0,120
% FMD	0,311	0,352	0,429	0,188
RHI	-0,118	0,731	0,100	0,769
PAT ratio	-0,432	0,184	-0,223	0,509
BPA	-0,087	0,798	0,236	0,484

Correlação de Spearman (p>0,005) LGC - Lipodistrofia generalizada congênita, ITB – Índice tornozelo braquial, EIMc - determinação da espessura intimal media carotídea, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, IMC – Índice de massa corporal, A1c - Hemoglobina glicosilada ou HbA1c, HOMA-IR - *Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance*, HDL-c - *high density lipoprotein*, LDL-c - *low density lipoprotein*, PCRus – proteína c reativa ultrasensível, RAC – relação albumina cratinina, ITB – Índice tornozelo braquial, EIMc - determinação da espessura intimal media carotídea, FMD – dilatação mediada pelo fluxo, RHI - Índice de hiperemia reativa, PAT-Aix - Índice de aumento derivado da onda de pulso obtida pelo PAT, BPA - Amplitude média do pulso basal

## 5 DISCUSSÃO

O principal achado desse estudo foi uma elevada prevalência de disfunção endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e pela tonometria arterial periférica em indivíduos com LGC. O comprometimento da função endotelial no grupo com LGC se mostrou mais grave quando comparado aos indivíduos com síndrome metabólica, e tanto a FMD quanto a PAT se mostraram métodos alterados na investigação da disfunção endotelial nesses pacientes. Tais resultados ainda não foram descritos na literatura.

### 5.1 Descrição da casuística de indivíduos com lipodistrofia generalizada congênita avaliados

### 5.2 Dados sócio demográficos

A LGC é uma condição de herança autossômica recessiva com uma prevalência de 1:10.000.000 de nascidos vivos (GARG, 2004). Existem aproximadamente 60 pacientes com LGC descritos no Brasil e, considerando que a população brasileira é de aproximadamente 198 milhões de pessoas, estima-se uma prevalência nacional de 3/10.000.000 de nascidos vivos, o que faz do Brasil um dos países com maior número de casos do mundo. A região Nordeste concentra o maior número de casos. Na região do Seridó, no interior do estado do Rio Grande do Norte (RN), a prevalência chega a 16/1.000.000 (BARRA et al., 2011; ROCHA, 2010), com um número de aproximadamente 40 pacientes seguidos atualmente.

A casuística de pacientes portadores de LGC no estado do Ceará é formada por 18 indivíduos (15 em seguimento regular, dois recém-diagnosticados e um óbito). Assim, a prevalência aproximada de LGC no Ceará seria em torno de 3/1.000.000, sendo a segunda maior população com LGC do país. Apesar de atualmente existirem 15 pacientes com LGC em seguimento regular no serviço de referência do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, nesta pesquisa, em decorrência da idade < 5 anos em 4 indivíduos, a função endotelial foi avaliada apenas em 11 pacientes.

Em relação à procedência, observou-se uma distribuição dos casos por várias cidades das microrregiões do estado, não havendo predominância de nenhuma dessas regiões.

Ainda não está claro o motivo da maior prevalência de LGC em nosso meio. Uma possível explicação seria a elevada taxa de casamentos consanguíneos na região Nordeste, que chega a uma frequência de 9%, bastante relevante quando comparada a 0,62% de frequência nas regiões Sul e Sudeste (LLERENA, 2000). Em 1999, quando foi sugerido o caráter recessivo de transmissão da LGC, GARG já havia documentado a elevada prevalência de consanguinidade entre pais de indivíduos com LGC em populações turcas, caucasianas, africanas, espanholas e chinesas (GARG et al., 1999). Neste estudo, a taxa de consanguinidade foi de 63,3%.

Em relação ao sexo, a literatura descreve uma proporção entre indivíduos do sexo feminino e masculino de 1-2:1. (HANDELSMAN et al., 2013). No grupo avaliado observou-se uma proporção semelhante, com sete pacientes do sexo feminino e quatro masculinos.

Houve maior proporção de crianças e adolescentes nessa casuística, com apenas 2 indivíduos adultos. O mau prognóstico, com uma sobrevida média de aproximadamente 30 anos (ELTERMANN et al., 2010), poderia justificar a menor proporção de adultos nessa população.

Assim como o encontrado na presente casuística, não existe uma predominância característica de acometimento racial, com descrições de casos de LGC em todos os grupos étnicos (GARG, 2004).

### 5.2.1 Características genotípicas

A avaliação genética nesse estudo foi realizada inicialmente com o estudo molecular dos genes *BSCL2* e *AGPAT2* (os mais associados a essa condição). Observou-se que mutações no gene *BSCL2* foram mais frequentes, sendo encontradas em cinco indivíduos. As mutações do gene *AGPAT2* foram responsáveis pela LCG em dois pacientes. Nesta casuística, quatro participantes ainda não dispunham de estudo genético, pois apesar de terem estudo coletado o resultado ainda não estava disponível no momento da avaliação.

A mutação Leu124Serfs\*26, decorrente da deleção dos nucleotídeos GCTC no éxon 3 do gene *AGPAT2*, foi encontrada em dois dos nossos pacientes (casos 3 e 10), não relacionados, sendo uma em heterozigose composta e outra em homozigose. Vale ressaltar que essa mutação não havia sido descrita na literatura e se trata de uma mutação grave que gera uma proteína truncada com provável dano funcional.

A mutação intrônica c.589-2A>G (rs116807569) no gene *AGPAT2*, encontrada na paciente 10 em heterozigose composta, foi descrita em pacientes pertencentes a cinco famílias de ascendência africana, procedentes dos Estados Unidos e Caribe, em homozigose e em heterozigose composta (AGARWAL et al., 2002). Localiza-se em um sítio de *splicing* e resulta em mudança do quadro de leitura com geração de códon de parada na posição 228 (Gln196fs\*228).

A mutação Arg138\* (rs137852970) no gene *BSCL2*, encontrada na paciente 5 em homozigose, foi descrita em uma família de origem franco-portuguesa e duas de origem portuguesa em homozigose (MAGRE et al., 2001).

Em três pacientes (casos 2,6,8) foi identificada a mutação Thr109Asnfs\*5 (rs786205071), localizada no gene *BSCL2*, decorrente da duplicação do nucleotídeo A da posição 325 do transcrito, ocorrendo em homozigose em três casos e heterozigose em um caso. Essa mutação foi descrita em duas famílias sul-africanas de origem portuguesa, em uma criança canadense também de origem portuguesa e em 18 pacientes pertencentes a 15 famílias brasileiras procedentes do RN (BHAYANA et al., 2002; FU et al., 2004; MAGRE et al., 2001).

A mutação Met101Lysfs\*11 (rs786205069), decorrente da inserção de 2 nucleotídeos A no éxon 4 do gene *BSCL2*, foi identificada no paciente 9 em heterozigose e havia sido descrita em uma família brasileira (MAGRE et al., 2001).

### 5.2.2 Características clínico-metabólicas

A LCG é caracterizada por graus variáveis de redução de tecido adiposo (GARG, 2000), e a intensidade de perda de gordura corporal determina a gravidade do comprometimento metabólico e outras complicações (GARG, 2004). Assim, pode haver comprometimento de tecido adiposo metabolicamente ativo isolado ou associado à perda do tecido adiposo com função mecânica. A perda significativa de tecido adiposo com função mecânica em regiões de palmas das mãos, periarticular, couro cabeludo, região retro-orbitária e plantas dos pés foi observada em *BSCL2* mutantes, estando preservados em indivíduos com mutação no gene *AGPAT2* (SIMHA; GARG, 2003). Contudo, independentemente do tipo de mutação, desde o nascimento ou logo nos primeiros meses de vida esses indivíduos apresentam em geral musculatura proeminente e flebomegalia, características observadas em todos os pacientes da casuística avaliada.

A *acanthosis nigricans*, caracterizada por uma erupção cutânea aveludada com papilomatose, hiperkeratose e hiperpigmentação da epiderme (GARG et al., 1999; SEIP; TRYGSTAD, 1996), foi um achado clínico presente em todos os participantes. Esta representa clinicamente diferentes graus de resistência à insulina, observando-se maior intensidade da *acanthosis nigricans* naqueles indivíduos com maiores valores de insulina e HOMA-IR.

O fenótipo acromegalóide, caracterizado por protuberância frontal, proeminência da mandíbula, macroglossia, aumento do tamanho das mãos e dos pés ou aumento da espessura da pele foi observado na maioria dos pacientes. Este fenótipo, assim como a presença de *acanthosis nigricans* podem ser atribuídos aos efeitos diretos da hiperinsulinemia no tecido cutâneo, que resultam em hipertrofia epidérmica, ou indiretamente pela maior estimulação do receptor de IGF-1 pela insulina (GEFFNER et al., 1986).

Hipertrigliceridemia e HDL-c baixo foram observados em todos os casos avaliados. A origem da dislipidemia nesses pacientes ainda é muito discutida. Acredita-se ser secundária a adipogênese deficitária, que restringe a capacidade de metabolismo e armazenamento lipídico. Na LGC apenas uma quantidade limitada de triglicerídeos derivados da dieta ou da síntese endógena são armazenados no tecido adiposo metabolicamente ativo. Os triglicerídeos são depositados em quantidades excessivas no

fígado (esteatose hepática) e músculos esqueléticos (gordura intramiocelular) (AGARWAL; GARG, 2003). O acúmulo de triglicérides nessas células interfere na sinalização da insulina e consequentemente na sensibilidade à insulina (GORAN; GOWER, 2001).

A hipercolesterolemia (colocar outras referencias que descreva que esta associação é ao acaso) foi encontrada em 50% dos pacientes com mutação no *AGPAT2* e em 60% dos *BSCL2* mutantes. Estes achados são compatíveis com descrições presentes na literatura (FIGUEIREDO FILHO et al., 2004).

A LGC cursa com alteração no metabolismo dos carboidratos, caracterizada por resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia, evoluindo com o surgimento do *diabetes mellitus* (DM), denominado, nessa condição de DM lipoatrófico. Haghghi e colaboradores relataram maior frequência e gravidade da hiperinsulinemia naqueles com mutação no gene *BSCL2* em comparação aos com mutação no *AGPAT2* (HAGHIGHI et al., 2015). DM foi diagnosticado em 1 paciente (50%) *AGPAT2* mutante e em 4 pacientes (80%) com mutação no *BSCL2*.

Nesta amostra, a maioria dos pacientes tinha DM, ressaltando-se que a idade do diagnóstico desta morbidade foi precoce, aos 10,5 anos (0,7 - 16), sendo 10,5 anos (6,5 - 15,2) nas meninas e 8,5 anos (4 - 13) anos nos meninos. Quatro pacientes foram diagnosticados antes de 8 anos de idade. Outros autores tem demonstrado que o acometimento por DM varia de 25% a 35% dos pacientes com LCG, com diagnóstico entre as idades de 15 a 20 anos (VAN MALDERGEM et al., 2002). O aparecimento do DM geralmente coincide com o início da puberdade, mas pode acometer faixas etárias mais jovens (GARG, 2004; BARRA et al., 2011). A puberdade é a época em que se desenvolve um processo temporário e fisiológico de maior resistência à insulina. Isso parece acontecer, em parte, em decorrência da maior oxidação de gordura e teria relação com os níveis séricos aumentados de IGF-1 associados à maior secreção de GH no período. A sensibilidade à insulina parece ser maior antes do início da puberdade, atingindo seu nadir na metade do desenvolvimento e retorna aos valores pré-puberis ao final da maturação sexual. O desequilíbrio metabólico concomitante a essas alterações fisiológicas parece ser o gatilho para o aparecimento do DM nesta faixa etária nos pacientes com LCG (AGARWAL; GARG, 2006).

Após a puberdade, algumas pacientes com LGC podem desenvolver a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A maioria das mulheres com LGC apresentam dificuldade de engravidar ou histórico de abortamento devido às complicações metabólicas. Existem, no entanto, casos de gestações bem sucedidas. Na população estudada tivemos um caso de SOP. Apesar do histórico de perdas fetais, as duas pacientes que haviam engravidado apresentaram desfechos favoráveis em outras gestações (VAN MALDERGEM et al., 2002).

Em relação à abordagem terapêutica, mais da metade desses pacientes estava em uso de sensibilizadores de insulina. Uma paciente não diabética estava em uso de metformina, na tentativa de se melhorar o quadro de resistência à insulina, o que poderia postergar o desenvolvimento de DM. A idade foi provavelmente um fator limitante para o uso dessas medicações em um maior número de pacientes. Em relação ao DM, mesmo com um período curto de diagnóstico, a maioria dos indivíduos teve indicação para utilizar insulina precocemente e, em geral, em doses elevadas.

Em relação aos níveis pressóricos, as duas pacientes adultas da casuística eram hipertensas e, dentre os nove pacientes com idade < 18 anos demonstraram que quatro apresentaram medida de PA acima do percentil 95 para sexo, altura e idade. Destes, três apresentaram mutação no gene *BCL2*. Estes pacientes não foram classificados como hipertensos por não apresentarem três medidas alteradas da PA, conforme preconizado pelas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Farias e colaboradores, estudando 18 pacientes com LCG e 19 indivíduos controles, observaram que a PA é mais alta nos pacientes com LCG quando comparada aos controles (FARIA et al., 2009). Outro estudo mostrou que a hipertensão arterial foi mais frequente em pacientes com LCG com mutação no gene *BCL2* quando comparados aqueles com mutação no *AGPAT2* (HAGHIGHI et al., 2015).

A avaliação radiológica dos ossos longos mostrou lesões ósseas em epífises e metáfises em três indivíduos, dois com mutação no gene *AGPAT2* e um sem estudo genético. Lesões ósseas não foram encontradas nos pacientes com mutação no gene *BSCL2*. Em geral, essas alterações ocorrem após a segunda década (VAN MALDERGEM et al., 2002). Os achados radiológicos desta casuística foram alterações císticas e líticas em diáfises e metáfises dos ossos longos, semelhantes ao que foi descrito na literatura, porém, o acometimento se mostrou mais precoce (VAN MALDERGEM et al., 2002).

A presença de hepatomegalia foi observada em quase todos os casos, demonstrando que, mesmo em idades bem precoces, os indivíduos já apresentam essa condição. Essa é uma medida indireta para suspeição de esteato-hepatite não alcoólica. Embora esteatose hepática tenha sido observada apenas em 45,5% dos indivíduos, a ausência desse achado ao exame de imagem, não exclui a possibilidade de esteato-hepatite nesses pacientes e outros métodos mais sensíveis poderiam ser indicados (GARG, 2004).

Embora não seja classicamente relatada, observou-se a presença de nefromegalia em 63,6% da casuística, independentemente da presença de DM. Na literatura existem alguns relatos de casos com essa apresentação, contudo os mecanismos para o desenvolvimento dessa condição não estão elucidados (SEIP; TRYGSTAD, 1996). Interessante ressaltar também que a maioria dos indivíduos com nefromegalia apresentaram dosagem da relação albumina/creatinina urinária acima de 30 mg/g, sendo um deles não-diabético.

A cardiomiopatia hipertrófica é a manifestação cardiovascular mais descrita na LCG, presente em 20 a 25% dos pacientes (VAN MALDERGEM et al., 2002). Estudo realizado no RN em 22 pacientes com LCG encontrou elevada prevalência de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, não sendo encontrados casos de cardiomiopatia hipertrófica (RÊGO et al., 2010). Em crianças esta manifestação é pouco relatada. Classicamente, vem sendo descrito que os pacientes com mutações no gene *BSCL2* têm uma maior prevalência de alterações cardíacas e em idade mais precoce (AGARWAL; GARG, 2006; BHAYANA et al., 2002). Contudo, achados mais graves como insuficiência cardíaca (IC) são incomuns. LUPSA et al (2010) relataram o caso de um paciente com mutação do *AGPAT2* que necessitou de transplante cardíaco devido a IC grave.

Um estudo que avaliou 29 indivíduos com LGC (sendo 19 com mutação do *AGPAT2* e 10 com *BSCL2*) mostrou que 53% dos indivíduos com mutação do *AGPAT2* e 80% dos pacientes com mutação no *BSCL2* tinham HVE, com uma maior proporção de HVE moderada a grave no grupo *BSCL2* mutante. Além disso, os indivíduos com esta mutação tiveram anormalidades mais frequentes ao ECG. As alterações que podem ser encontradas são variadas, tais como, alteração do intervalo QT, anormalidades inespecíficas em onda T, sobrecarga e/ou hipertrofia do VE (LUPSA et al., 2010).

No presente estudo também foi observada uma maior prevalência de HVE nos portadores de mutação do *BSCL2*.

A RI característica destes pacientes poderia justificar o desenvolvimento de HVE e uma evolução para cardiomiopatia hipertrófica (PETERSEN et al., 2002; VIEGAS et al., 2000). Os receptores de IGF-1 são responsáveis por mediar o crescimento e a diferenciação celular. Quando a insulina encontra-se em concentrações elevadas, ela se vincula a esses receptores e estimula o crescimento celular (GEFFNER et al., 1986). Em virtude da elevada concentração de receptores de IGF-1 no músculo cardíaco, é comum se observar a ocorrência de cardiomiopatia hipertrófica em alguns estados de hiperinsulinemia, como em filhos de mães diabéticas e na nesidioblastose (BREITWESER et al., 1980). Dessa forma, o mesmo talvez pudesse ocorrer na LGC (BHAYANA et al., 2002).

Contudo, o efeito a longo prazo da hiperinsulinemia sobre a função cardíaca ainda é pouco conhecido. Ademais, outras formas crônicas graves que cursam com aumento importante dos níveis e insulina, como os casos de mutações do receptor de insulina, não apresentam cardiomiopatia, nem mesmo achados clínicos iniciais, como a HVE, como características marcantes. Isso traz à luz, questionamentos acerca do verdadeiro impacto da RI na gênese da cardiomiopatia na LGC (LUPSA et al., 2010).

Alguns estudos em indivíduos obesos sugerem que a hipertrigliceridemia e o excesso de ácidos graxos livres poderiam ser deletérios ao miocárdio, causando perda de cardiomiócitos, repercutindo na função cardíaca, caracterizando uma entidade denominada cardiomiopatia lipotóxica (LEE et al., 2004; SZCZEPANIAK et al., 2007). A perda de cardiomiócitos não apenas reduz as unidades contráteis miocárdicas como também pode levar à remodelação das células remanescentes e a uma deterioração da função cardíaca (TRIVEDI; BAROUCH, 2008).

Mais recentemente, um estudo com ressonância magnética cinco pacientes com LGC confirmou, além dos achados de hipertrofia concêntrica do VE previamente observados ao ecocardiograma, mais dois novos achados: hipertrofia de cardiomiócitos com elevado conteúdo de triglicerídeos e a preservação da gordura pericárdica. O acúmulo de triglicerídeos no miocárdio faz com que o coração seja então considerado como mais um órgão alvo da doença esteatótica na LGC (NELSON et al., 2013), e este seria um modelo característico de cardiomiopatia lipotóxica. Além disso, como a HAS não foi

uma característica dessa população, ela não teve papel no desenvolvimento da HVE característica da LGC. Assim, esse trabalho não só confirmou um grau importante de hipertrofia concêntrica do VE secundário ao acúmulo de triglicérides na LGC como também documentou presença de gordura pericárdica. Este último achado foi inesperado uma vez que o mesmo representaria uma forma de proteção contra o acúmulo de gordura ectópica. Esse achado *in vivo* diferiu do que havia sido previamente observado em estudos de autópsia onde os indivíduos com LGC não apresentavam gordura pericárdica (BHAYANA et al., 2002; CHANDALIA et al., 1995). Os autores interpretaram esse achado sugerindo que, possivelmente, o atrito ocasionado pelo batimento cardíaco ocasionaria, por uma estimulação repetitiva, uma transcrição mecanossensitiva dos genes envolvidos na adipogênese (NELSON et al., 2013). A adipogênese mecanossensitiva é uma explicação para o fato de alguns pacientes com LGC apresentarem depósitos residuais de tecido adiposo, como por exemplo na região intra-orbitária, em palmas e plantas (GARG et al., 1992).

Também não se observou relação entre RI, intolerância à glicose e uso de insulina no desenvolvimento da HVE, sugerindo que na LGC esse achado seja independente dessa condição (NELSON et al., 2013).

Finalmente, a gordura pericárdica tem sido recentemente implicada na patogênese da hipertrofia do VE (CORRADI et al., 2004; IACOBELLIS et al., 2004), embora a quantidade de gordura pericárdica observada nesses pacientes não tenha sido maior que o normal (NELSON et al., 2013).

Deste modo, é tentador especular que o desenvolvimento de HVE em pacientes com LGC estaria ligada à esteatose cardíaca. Tal fato foi comprovado em estudos experimentais em ratos obesos (CHIU et al., 2001; GLENN et al., 2011). Esse fato é de extrema importância, pois, além proporcionar uma potencial explicação para a HVE e a cardiomegalia na LGC, esses resultados podem também fornecer outra visão para o desenvolvimento da cardiomiopatia relacionada com obesidade (NELSON et al., 2013).

### 5.3 Avaliação da função endotelial

A prevalência de disfunção pela FMD no grupo LGC foi de 81,8% e pela PAT 63,6%. Na comparação entre os grupos LGC, SM e controle, os pacientes com LGC apresentaram uma % DMF menor tanto em relação ao controle quanto em relação aos indivíduos com SM. Assim, mesmo quando comparados a uma população com maior risco cardiovascular, os indivíduos com LGC ainda apresentam maior comprometimento da função endotelial.

O grupo com LGC também apresentou um maior diâmetro basal da artéria braquial quando comparado aos outros dois grupos. Alguns trabalhos demonstraram que um maior diâmetro basal da braquial seria indicativo de comprometimento da função endotelial (MONTALCINI et al., 2012). Algumas regiões do sistema arterial mais suscetíveis a alterações do fluxo sanguíneo provocadas pelo turbilhonamento, por exemplo, como é o caso da bifurcação carotídea, estão sujeitas ao surgimento de lesões ateroscleróticas. Acredita-se que exista uma estreita relação entre este fato e o aumento do diâmetro arterial em seguimentos vasculares subsequentes, como por exemplo, a artéria braquial. Tal fato foi demonstrado em modelos animais submetidos à ligadura uni ou bilateral da artéria carótida comum que evoluíram com aumento do tamanho do lúmen arterial a jusante (artéria basilar) (FUJII; HEISTAD; FARACI, 1991). Especula-se que essa alteração no padrão do fluxo sanguíneo possa modificar a estrutura da parede arterial causando seu remodelamento para uma adaptação a essas novas forças hemodinâmicas (LEHOUX; CASTIER; TEDGUI, 2006). A tensão de cisalhamento contra a parede vascular pode ser determinante para a remodelação arterial (KAMIYA; BUKHARI; TOGAWA, 1984; KAMIYA; TOGAWA, 1980). Assim, atualmente se sugere que indivíduos com aumento do diâmetro basal da braquial poderiam ser considerados como portadores de disfunção endotelial, sem ter a necessidade de realizarem a FMD (MONTALCINI et al., 2012).

Quando foram avaliados os parâmetros clínicos e laboratoriais do grupo com LGC, observou-se que os indivíduos que apresentaram disfunção endotelial pela FMD apresentaram níveis de ferritina e glicemia de jejum mais elevados que aqueles com exame normal.

O impacto que os níveis séricos de ferritina teriam na função endotelial ainda é controverso. Não está claro se este fato é apenas mais uma característica de um espectro de alterações metabólicas ou se

realmente ela exerceria alguma ação diretamente na função vascular, como também não está elucidado a partir de qual nível sérico teríamos repercussão na função arterial e na aterogênese.

O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) está relacionado na gênese de doenças microvasculares. Muitos indivíduos com DM apresentam níveis séricos elevados de ferritina, o que contribuiria para o desenvolvimento de complicações microvasculares. Uma vez estando envolvida no desequilíbrio redox induzido pelo ferro, poderia, por consequência, ser deletéria ao endotélio vascular (GUO et al., 2014). Além disso, a ferritina pode se acoplar à elastina e ao colágeno vascular, tendo uma maior capacidade de adesão à parede do vaso, predispondo à lesão no mesmo (QIAN; LIU; EATON, 1998).

Guo et, al (2014) encontraram níveis séricos de VEGF e ferritina significativamente maiores em pacientes com diabetes, em comparação com os controles. Houve correlação positiva entre VEGF e glicose e entre VEGF e ferritina em grupos de pacientes com diabetes, especialmente naqueles com retinopatia diabética. Esse trabalho sugeriu que níveis elevados de ferritina e a presença de DM2 estariam relacionados ao desenvolvimento da doença microvascular. Nesse estudo os autores encontraram que os níveis de ferritina sérica foram significativamente maiores em diabéticos que nos controles. Eles concluíram que o aumento da ferritina e dos níveis séricos de ferro corporal poderiam piorar a função endotelial em indivíduos com DM2 (GUO et al., 2014).

Além disso, o transporte de glicose mediado pela insulina pode aumentar a expressão do receptor de transferrina na superfície celular estimulando a absorção de ferro extra-celular (WREDE et al., 2006). Por outro lado, a sobrecarga de ferro circulante ou depositada nos tecidos, contribui para a resistência à insulina (GUO et al., 2014). A ferritina também pode catalisar reações que produzem radicais livres e espécies reativas de oxigênio, aumentando o desequilíbrio redox (FERNANDEZ-REAL et al., 1998). Estas condições poderiam justificar o papel da ferritina na piora da função endotelial.

Entretanto, um estudo que avaliou a relação entre genótipos de hemocromatose e risco cardiovascular, mostrou que os níveis de ferritina sérica e as anormalidades vasculares pré-sintomáticas avaliadas através de FMD e EIMc em uma coorte de indivíduos saudáveis, não encontrou relação entre aumentos leves a moderados dos estoques de ferro com maior risco de aterosclerose ou disfunção endotelial (YUNKER et al., 2006).

A maior parte dos estudos que relacionam o papel da hiperglicemia na alteração da função endotelial e na aterogênese tem sido realizada em pacientes com DM. Contudo, na maioria desses estudos são comparados controles não diabéticos a indivíduos portadores de DM, que também possuem uma alta prevalência de hipercolesterolemia, tornando difícil caracterizar quais efeitos observados nesses casos seriam específicos da hiperglicemia (FUNK; YURDAGUL; ORR, 2012).

O conjunto dos resultados dos estudos que procuraram avaliar o papel da hiperglicemia na aterosclerose, como o DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*), DCCT, UKPDS, ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (*Action in diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicron MR controlled evaluation*) e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) foram consistentes com a hipótese de que a hiperglicemia desempenha um papel mais preponderante na iniciação do que na progressão da placa ateromatosa (FUNK et al., 2012).

Existem várias vias pelas quais a hiperglicemia pode causar DE, seja por mimetizar a ação de mediadores que reduzem a síntese de óxido nítrico, estimulam a ativação da NF- $\kappa$ B e aumentam o recrutamento de leucócitos (DING et al., 2000; DU et al., 2001; HAMURO et al., 2002; LUPPI et al., 2008; MORIGI et al., 1998; PIGA et al., 2007), seja por ativação de espécies reativas de oxigênio e acúmulo de produtos intermediários das vias de glicação avançada (FUNK et al., 2012). A própria hiperglicemia transitória pode ser um estímulo para esse processo, que pode ser mantido por até seis dias após a normalização da glicemia. (EL-OSTA et al., 2008).

Na comparação dos resultados da FMD nos indivíduos com e sem DM, esses últimos apresentaram uma maior proporção de exames alterados (85,7% vs 75%) como também observou-se uma menor %FMD e um maior diâmetro basal da artéria braquial quando comparados aos indivíduos com LGC sem DM. Mesmo não sendo um achado com significância estatística pelas limitações relacionadas ao tamanho da casuística, ele sugere que o DM é um fator relevante para piora da função endotelial, inclusive nos indivíduos com LGC.

Conforme discutido previamente, quando o endotélio é exposto à hiperglicemia, uma cascata de eventos intracelulares é estimulada, fazendo com que as células endoteliais sofram processo de apoptose e, conseqüentemente, uma desnudação da íntima, o que impacta negativamente na função endotelial

(AVOGARO et al., 2011). Vários estudos transversais demonstraram uma redução da dilatação endotélio-dependente nas coronárias e artérias periféricas tanto em pacientes DM1 quanto em DM2 (JOHNSTONE et al., 1993; MCVEIGH et al., 1992; NICOLLS; HASKINS; FLORES, 2007; WILLIAMS et al., 1996).

Em relação ao perfil genético, houve uma maior prevalência de DE em portadores de mutação no gene *BSCL2*, que foi a mutação mais frequente nessa casuística e talvez tenha contribuído para esse achado. Contudo é importante salientar que os indivíduos *BSCL2* mutantes apresentaram menores medidas no %DMF e maior diâmetro basal da braquial, sugerindo que a disfunção endotelial neste tipo de mutação possa ter um acometimento mais grave. Como citado previamente, os pacientes com mutação do gene *BSCL2* em geral tem um comprometimento metabólico mais importante, podendo cursar com resistência à insulina mais grave, além de apresentar dislipidemia e esteatose com maior frequência, aumentando assim o risco de evoluir com complicações cardiovasculares (SIMHA; GARG, 2006). Na casuística estudada, os indivíduos *BSCL2* mutantes apresentaram maior frequência de DM, hipercolesterolemia, esteatose hepática e complicações microvasculares, como a nefropatia. Apesar de não haver indivíduos portadores de HAS nesse grupo, todas essas demais características poderiam corroborar a maior frequência a gravidade da DE nesses casos.

A relação entre EIMc e %FMD mostrou que os indivíduos com FMD < 10% apresentaram maior EIMc. Apesar da limitação de tamanho da amostra avaliada, esse fato sugere que mesmo em fases precoces da disfunção endotelial, pode existir uma repercussão sistêmica observada pelo aumento da espessura média carotídea.

Järvisalo et al (2004) realizaram avaliação da FMD em crianças com DM1 e observaram que essa população apresentava comprometimento precoce da função endotelial. Essa alteração foi relacionada com o aumento da EIMc, sugerindo que crianças com DM1 estariam mais propensas a desenvolver aterosclerose precoce.

Contudo, também existem estudos que não mostraram associação entre essas duas medidas. Yan et al (2005) não encontraram correlação significativa entre a EIMc e a FMD em homens saudáveis de meia-idade, sugerindo que esses métodos avaliam diferentes aspectos e fases da aterosclerose. É

possível que esse achado seja dependente do perfil dos indivíduos, e essa relação só consiga ser estabelecida em populações de maior risco.

Quanto à avaliação da função endotelial pela PAT, os valores de RHI foram menores no grupo com LGC em relação ao controle, caracterizando uma menor resposta vasodilatadora. Outro ponto observado foi que os valores de PAT-AIx nos indivíduos com LGC foi maior que o controle, sugerindo uma maior rigidez arterial nos indivíduos com LGC.

Estudos prévios reportaram que a resposta a PAT está relacionada à DE em artérias coronarianas, a fatores de risco cardiovascular, além de ser um potencial preditor de eventos cardiovasculares (BONETTI et al., 2004; HAMBURG, et al., 2008; MATSUZAWA et al., 2010; MATSUZAWA et al., 2013; RUBINSHTEIN et al., 2010; SCHNABEL, et al., 2011).

Três indivíduos que apresentaram DE pela PAT tiveram medidas de  $RHI < 1,35$ . Laurent et al (2006) observaram que para um  $RHI = 1,35$ , há sensibilidade de 80% e especificidade de 85% para detecção de DE, quando comparado à resposta nas artérias coronárias. Esses 3 indivíduos citados são 1 criança (caso 4) e 2 adolescentes (casos 6 e 8). O caso 4 não ainda não possui estudo genético e nem é portador de DM. Os casos 6 e 8 são diabéticos, portadores de complicações microvasculares e esteatose hepática. Ambos apresentam mutação no gene *BSCL2*. O caso 8 também possui HVE. Tais características clínicas podem justificar um maior comprometimento da função endotelial. Vale salientar que esses 3 indivíduos também apresentaram DMF alterada.

O índice de aumento (AIx) mede a contribuição que a reflexão da onda de pulso faz na pressão arterial e é representada como uma porcentagem da pressão de pulso (LAURENT, S. et al., 2006). Esse parâmetro também vem sendo associado a fatores de RCV e pode ser um preditor de eventos em algumas populações com risco específico (HALLER, M. J.; SILVERSTEIN, J. H.; SHUSTER, J. J., 2007). Mais recentemente, começou a ser utilizado o PAT-AIx. Sua associação com fatores de RCV e outras medidas da função vascular ainda não estão bem esclarecidas (MORRIS, ALANNA A et al., 2013; PATVARDHAN et al., 2011). Contudo, estudos menores demonstraram a associação do PAT- AIx com fatores de RCV e com a velocidade da onda de pulso corótida-femoral (VOP), que é uma medida padrão para avaliar a rigidez arterial. Esses achados sugerem que o PAT-AIx tem determinantes complexos, incluindo a rigidez aórtica central (BRANT, L. C. et al., 2014). Assim, o PAT-AIx, pode

indicar de forma indireta o grau de rigidez da parede vascular. Uma vez que o mesmo mede a reflexão negativa da onda propagada, quanto menor (ou mais negativo) o valor do PAT-AIx menos rígida seria a parede arterial avaliada.

Em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais observou-se que os indivíduos com PAT alterada apresentaram níveis mais baixos de insulina basal. Isso pode ter ocorrido pela maior proporção de indivíduos diabéticos no grupo com disfunção endotelial (71,4%) que já apresentariam redução da insulinemia (50%). Outro fator que poderia estar associado, seria a ação vasodilatadora da insulina. Uma vez com níveis baixos, esse efeito seria menos significativo.

Os valores de RHI e PAT-AIx não diferiram entre os indivíduos com e sem diabetes. A ausência desse achado pode ter sido novamente prejudicada devido ao tamanho da amostra. Contudo, a alta prevalência de RI entre os indivíduos com LGC pode reduzir as diferenças no tônus vasomotor influenciado por essas variáveis.

Diferente do observado na FMD, não houve diferenças entre a proporção de PAT alterada, RHI e PAT-AIx nos indivíduos *AGPAT2* e *BSCL2* mutantes. Também não se observou nenhuma correlação entre EIMc e PAT.

Obviamente, existem várias razões metodológicas para as diferenças na avaliação da função endotelial utilizando-se os dois métodos. A FMD mede a resposta macrovascular na artéria braquial, enquanto a PAT mede a resposta microvascular. Essa última pode ser mais variável, uma vez que depende de uma série de outros fatores além da liberação endotelial de óxido nítrico, como por exemplo, prostaglandinas vasoativas (DHINDSA et al., 2008).

Neste trabalho, a concordância para o diagnóstico de DE em 63,6% entre os resultados da DMF e PAT sugere que ambos são métodos válidos na avaliação da função endotelial, mas como avaliam diferentes aspectos da função vascular, podem possivelmente ser complementares.

Várias características clínicas inerentes a LGC podem estar envolvidas na gênese da disfunção endotelial nos indivíduos avaliados nesse trabalho. A exposição precoce a muitas dessas características justificaria o fato de mesmo em uma faixa etária jovem, formada em sua maioria por crianças e adolescentes, se observar um comprometimento importante da função endotelial.

A resistência à insulina (RI) grave, característica de LGC e prevalente na casuística estudada, interfere de várias formas na função endotelial. A lipotoxicidade, glicotoxicidade e a inflamação presentes nos quadros de RI podem alterar as vias de sinalização da insulina no endotélio, levando a redução do fluxo sanguíneo (CERSOSIMO; DEFRONZO, 2006).

Existem também questionamentos em relação à hipertrigliceridemia e HDL-c baixo e disfunção endotelial. Observou-se correlação negativa entre triglicédeos e %FMD, assim como entre triglicédeos e RHI.

O impacto da hipertrigliceridemia na disfunção endotelial e no desenvolvimento da aterosclerose ainda é controverso. Yunoki et al (2011) demonstraram pela primeira vez que os níveis de TG e de HDL-c foram associados de forma independente com disfunção endotelial avaliada pela FMD em pacientes com doença coronariana em tratamento com estatina (YUNOKI et al., 2011).

Os mecanismos que podem explicar tais efeitos adversos na função endotelial podem ser explicados de várias maneiras. A hipertrigliceridemia se associa com a ativação de leucócito e aderência de monócitos ao endotélio com sua subsequente migração para a parede vascular (ALIPOUR et al., 2008). Além disso, já foi demonstrado que as lipoproteínas ricas em TG regulam positivamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias no endotélio (NORATA et al., 2007), contribuindo para a disfunção endotelial pela produção de espécies reativas de oxigênio (BAE et al., 2001). Esses achados apoiam a hipótese que os níveis séricos de triglicédeos atuam como um fator independente na disfunção endotelial (YUNOKI et al., 2011).

Outra possível razão para a progressão da aterosclerose em portadores de hipertrigliceridemia pode ser a presença concomitante de partículas de LDL-c pequeno e denso que facilmente podem se infiltrar nas células endoteliais, sofrendo oxidação no sub-endotélio, levando à disfunção endotelial (MATSUMOTO et al., 2014).

Outra questão levantada é a cascata de complicações secundárias geradas nos estados de hipertrigliceridemia grave. Esses indivíduos, principalmente no estado pós-prandial, apresentam elevação acentuada dos triglicédeos (TG), favorecendo acúmulo de gordura visceral, doença hepática gordurosa não-alcoólica e espessamento da íntima-média vascular, e o desenvolvimento da disfunção

vascular. Estes resultados sugerem que a hipertrigliceridemia pós-prandial pode ser um importante fator de risco para promover a aterosclerose (MATSUMOTO et al., 2014).

Alguns estudos demonstraram possíveis mecanismos que relacionam o HDL-c à função endotelial, por exemplo, a ação vasodilatadora do HDL-c via ação do óxido nítrico (NO) (NOFER et al., 2004). Em outro estudo Noor et al. (2007) observaram que o HDL-c aumenta a expressão de óxido nítrico sintetase, e consequentemente, do NO. Assim, níveis muito baixos de HDL-c poderiam prejudicar a função endotelial (YUNOKI et al., 2011).

Em relação à hipoleptinemia, ainda não se conhece qual seria seu real impacto na função endotelial. A leptina aumenta os efeitos da angiotensina II sobre a pressão sanguínea via ativação do sistema nervoso simpático, contribuindo para a rigidez vascular e para a hipertensão em obesos (WANG, J. et al., 2013). Seria racional acreditar que níveis baixos seriam protetores. Contudo, em estados de hipoleptinemia extrema, como na LGC não é o observado. Morioka et al (2014) demonstraram que os níveis de leptina no plasma seriam um fator determinante independente para uma melhor resposta da FMD quando da avaliação da função endotelial em indivíduos com DM2 não obesos, mas com sobrepeso, fornecendo evidências clínicas de que a leptina pode estar associada com uma melhora da função endotelial em indivíduos diabéticos sem obesidade importante ou em magros, exercendo um efeito vasodilatador na musculatura lisa (MORIOKA et al., 2014).

Assim, seria possível sugerir que os níveis séricos de leptina tenham efeitos diversos, podendo ser um fator protetor para a função vascular em indivíduos magros e não obesos, ou atuando negativamente sobre a função endotelial em indivíduos obesos. Estudos futuros são necessários para que se compreenda melhor essa hipótese.

#### 5.4 Marcadores para avaliação de lesão vascular precoce e aterosclerose

O ITB foi normal em todos os pacientes. Como ele é um marcador de doença aterosclerótica já instalada, a faixa etária muito jovem dos pacientes pode ter contribuído para a ausência de alterações nesta avaliação.

A média da EIM-c no grupo com LGC foi de 0,6 mm (0,5-0,69). Ainda que para essa faixa etária estudada não existam parâmetros de normalidade, os valores observados nesta casuística estão acima daqueles considerados dentro da normalidade para indivíduos de 40 anos (HOMMA et al., 2001). Embora para este estudo não se tenha um grupo controle pareado comparativo, na literatura existem trabalhos em que foi avaliada a EIMc de crianças e adolescentes com DM1 vs. crianças saudáveis (controles). Os pacientes com LGC dessa casuística apresentaram maiores médias de EIMc ao serem comparados com os indivíduos com DM1, bem como com esses controles saudáveis da mesma faixa etária (FROST; BEISCHER, 1998; JARVISALO et al., 2002; MOHAN et al., 2000; PEPPA-PATRIKIOU et al., 1998). Nos indivíduos com DM1, a hiperglicemia poderia induzir aterogênese aumentando o estresse oxidativo, reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico e comprometendo a função endotelial (GRYGLEWSKI et al., 1996; TEFAMARIAM; COHEN, 1992). Jarvisalo et al (2002) encontraram uma média de EIMc em crianças com DM1, com idade de  $11 \pm 2$  anos, de  $0,47 \pm 0,04$  mm, valor que foi significativamente maior que o controle. É interessante observar essa média foi inferior ao que foi encontrado nessa casuística, o que sugere que outros fatores além da hiperglicemia estariam implicados na alteração precoce da EIMc, aumentando o risco cardiovascular nos pacientes com LGC.

## 6 LIMITAÇÕES

Por se tratar de um estudo transversal, não foi possível estabelecer relação de causalidade entre os achados clínicos disfunção endotelial.

Como não foi realizada a avaliação da função endotelial por PAT no grupo de indivíduos com SM, não foi possível realizar as mesmas comparações que os indivíduos que foram avaliados por FMD.

Parcela significativa da casuística (4 pacientes) não tinha os resultados do estudo molecular, o quê, em se tratando de uma doença rara seria de extrema relevância para a avaliação.

O tamanho e a heterogeneidade da casuística, que embora seja compreensível para uma condição de tão baixa prevalência, dificultam algumas análises e correlações entre os achados.

## 7 CONCLUSÕES

A disfunção endotelial, demonstrada tanto por dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, quanto pela tonometria arterial periférica é condição de prevalência muito elevada na lipodistrofia generalizada congênita, sendo observada na maioria dos indivíduos dessa significativa casuística brasileira.

Nessa condição, a DE se apresenta mais precocemente e com características de maior gravidade, inclusive quando comparada a outro padrão de síndrome metabólica. Nos pacientes com LGC estudados observou-se que tanto o diâmetro basal da artéria braquial quanto os valores de PAT-AIx foram maiores, indicando um comprometimento mais importante da função endotelial e maior rigidez arterial.

A hiperglicemia, a dislipidemia (HDL-c baixo e a hipertrigliceridemia) estiveram fortemente associados a DE. Esses fatores, assim como a resistência à insulina grave e a hipoleptinemia, bastante prevalentes nessa síndrome e que caracteristicamente acometem de forma precoce os indivíduos com LGC, poderiam justificar o maior comprometimento da função endotelial nessa enfermidade.

A DE foi mais prevalente e de maior intensidade de acometimento nos casos BSCL2 mutantes (LGC tipo 2), quando comparados aos AGPAT2 mutantes (LGC tipo 1). Apesar do genótipo LGC tipo 2 ter sido o mais prevalente na casuística estudada, o que per si pode justificar tais resultados, a hipertrofia concêntrica do VE e o diabetes mellitus, achados mais frequentes nessa forma, podem justificar possível maior risco de DE nessa subpopulação.

A concordância entre diagnóstico de DE por FMD e PAT observada em sugere que ambas são métodos válidos na investigação da disfunção endotelial, mas possivelmente complementares. Não obstante, a FMD parece apresentar maior sensibilidade, além de fornecer parâmetros adicionais para a avaliação da DE como o diâmetro basal da artéria braquial.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. K. et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet*, v. 31, n. 1, p. 21-3, May 2002.

AGARWAL, A. K.; BARNES, R. I.; GARG, A. Genetic basis of congenital generalized lipodystrophy. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v. 28, n. 2, p. 336-9, Feb 2004.

AGARWAL, A. K.; GARG, A. Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways. *Trends Endocrinol Metab*, v. 14, n. 5, p. 214-21, Jul 2003.

\_\_\_\_\_. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, v. 7, p. 175-99, 2006.

\_\_\_\_\_. Enzymatic activity of the human 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase isoform 11: upregulated in breast and cervical cancers. *J Lipid Res*, v. 51, n. 8, p. 2143-52, Aug 2010.

AGGOUN, Y. et al. [Cardiovascular impact of end-stage renal insufficiency in children undergoing hemodialysis]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, v. 93, n. 8, p. 1009-13, Aug 2000.

AGGOUN, Y.; SIDI, D.; BONNET, D. [Arterial dysfunction after treatment of coarctation of the aorta]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, v. 94, n. 8, p. 785-9, Aug 2001.

AHIMA, R. S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, v. 382, n. 6588, p. 250-2, Jul 18 1996.

AKERMAN, F.; LEI, Z.; RAO, C. Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. *Gynecological endocrinology*, v. 16, n. 4, p. 299-306, 2002.

AKIYAMA, E. et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, v. 60, n. 18, p. 1778-86, Oct 30 2012.

- AKYÜZ, A. et al. Endothelial dysfunction in children with low birth weight, born at term. *Gaziantep Med J*, v. 20, n. 1, p. 10-14, 2014.
- ALIPOUR, A. et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 28, n. 4, p. 792-7, Apr 2008.
- ANDERSON, T. J. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*, v. 26, n. 5, p. 1235-41, Nov 1 1995.
- AVOGARO, A. et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*, v. 34 Suppl 2, p. S285-90, May 2011.
- BABAR, G. S. et al. Impaired endothelial function in preadolescent children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 34, n. 3, p. 681-5, Mar 2011.
- BAE, J. H. et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*, v. 155, n. 2, p. 517-23, Apr 2001.
- BALEN, A. H. et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, v. 9, n. 6, p. 505-14, Nov-Dec 2003.
- BELTOWSKI, J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 39, n. 2, p. 168-78, Feb 2012.
- BELTOWSKI, J.; WOJCICKA, G.; JAMROZ, A. Stimulatory effect of leptin on nitric oxide production is impaired in dietary-induced obesity. *Obes Res*, v. 11, n. 12, p. 1571-80, Dec 2003.
- BERARDINELLI, W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 14, n. 2, p. 193-204, Feb 1954.
- BERG, J. P. Leptin is a potent anti-diabetic in mice with lipodystrophy and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, v. 142, n. 2, p. 114-6, Feb 2000.

BHAYANA, S. et al. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet*, v. 61, n. 4, p. 283-7, Apr 2002.

BONETTI, P. O. et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 41, n. 10, p. 1761-8, May 21 2003.

BONETTI, P. O. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*, v. 44, n. 11, p. 2137-41, Dec 7 2004.

BOULTON, A. J.; GRIES, F. A.; JERVELL, J. A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, v. 15, n. 6, p. 508-14, Jun 1998.

BOUTET, E. et al. Seipin deficiency alters fatty acid Delta9 desaturation and lipid droplet formation in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Biochimie*, v. 91, n. 6, p. 796-803, Jun 2009.

BRANT, L. C. et al. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens*, v. 31, n. 10, p. 1984-90, Oct 2013.

BRANT, L. C. et al. Relations of digital vascular function, cardiovascular risk factors, and arterial stiffness: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) cohort study. *J Am Heart Assoc*, v. 3, n. 6, p. e001279, Dec 2014.

BRANT, L. C. C. et al. Relations of Digital Vascular Function, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, v. 3, n. 6, December 19, 2014 2014.

BRAY, G. A.; YORK, D. A. Clinical review 90: Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 9, p. 2771-6, Sep 1997.

BREITWESER, J. A. et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr*, v. 96, n. 3 Pt 2, p. 535-9, Mar 1980.

BROOK, R. D. et al. Blood pressure and vascular effects of leptin in humans. *Metab Syndr Relat Disord*, v. 5, n. 3, p. 270-4, Sep 2007.

BROWN, D. W.; GILES, W. H.; CROFT, J. B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J*, v. 140, n. 6, p. 848-56, Dec 2000.

BRUYNDONCKX, L. et al. Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. *International Journal of Cardiology*, v. 168, n. 4, p. 3183-3190, 10/9/ 2013.

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

CARVALHO, M. H. C. D.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 304-312, 2006.

CASALE, P. N. et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*, v. 105, n. 2, p. 173-8, Aug 1986.

CELERMAJER, D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, 1992.

CERSOSIMO, E.; DEFRONZO, R. A. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev*, v. 22, n. 6, p. 423-36, Nov-Dec 2006.

CHANDALIA, M. et al. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 80, n. 10, p. 3077-81, Oct 1995.

CHANDRAN, M. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, v. 26, n. 8, p. 2442-50, Aug 2003.

CHEN, H. et al. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, v. 278, n. 45, p. 45021-6, Nov 7 2003.

CHIU, H. C. et al. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest*, v. 107, n. 7, p. 813-22, Apr 2001.

CHKIOUA, L. et al. Hurler disease (mucopolysaccharidosis type IH): clinical features and consanguinity in Tunisian population. *Diagn Pathol*, v. 6, p. 113, 2011.

CHOURAQUI, P. et al. Assessment of peripheral artery tonometry in the detection of treadmill exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, v. 40, n. 12, p. 2195-200, Dec 18 2002.

COATMELLECC-TAGLIONI, G. et al. Sexual dimorphism in cafeteria diet-induced hypertension is associated with gender-related difference in renal leptin receptor down-regulation. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 305, n. 1, p. 362-7, Apr 2003.

COLL, B. et al. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *Aids*, v. 20, n. 12, p. 1675-7, Aug 1 2006.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, v. 334, n. 5, p. 292-5, Feb 1 1996.

COOK, S. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 157, n. 8, p. 821-7, Aug 2003.

COOKE, J. P.; TSAO, P. S. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 14, n. 5, p. 653-655, 1994.

\_\_\_\_\_. Go with the flow. *Circulation*, v. 103, n. 23, p. 2773-2775, 2001.

CORRADI, D. et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*, v. 13, n. 6, p. 313-6, Nov-Dec 2004.

CORRETTI, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, v. 39, n. 2, p. 257-65, Jan 16 2002.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Tecido adiposo: depósito de gordura ou um complexo órgão endócrino? , 2013.

DE ONIS, M.; HABICHT, J. P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 64, n. 4, p. 650-8, October 1, 1996 1996.

DE SIMONE, G. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*, v. 20, n. 5, p. 1251-60, Nov 1 1992.

DEVEREUX, R. B. et al. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*, v. 96, n. 5, p. 1416-23, Sep 2 1997.

DHINDSA, M. et al. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* (1985), v. 105, n. 2, p. 427-32, Aug 2008.

DIEZ, J. J.; IGLESIAS, P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, v. 148, n. 3, p. 293-300, Mar 2003.

DING, Y. et al. Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 279, n. 1, p. E11-7, Jul 2000.

DOBSON, A. J. et al. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol*, v. 44, n. 11, p. 1247-53, 1991.

DONNELLY, J. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, v. 41, n. 2, p. 459-71, Feb 2009.

DU, X. L. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest*, v. 108, n. 9, p. 1341-8, Nov 2001.

ELTERMANN, T. et al. Early course of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL). *Klin Padiatr*, v. 222, n. 5, p. 308-9, Sep 2010.

FARIA, C. A. et al. Autonomic modulation in patients with congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Europace*, v. 11, n. 6, p. 763-9, Jun 2009.

FAROOQI, I. S. et al. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 3, p. 237-247, 2007.

FEI, W. et al. Fld1p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. *The Journal of cell biology*, v. 180, n. 3, p. 473-482, 2008.

FERNANDEZ-REAL, J. M. et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, v. 21, n. 1, p. 62-8, Jan 1998.

FERRANNINI, E. Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews*, v. 13, n. 2, p. 81-86, 1997.

FIGUEIREDO FILHO, P. P. et al. Lipodistrofia generalizada congênita. *Jornal de Pediatria*, v. 80, p. 333-336, 2004.

FISHER, N. D. et al. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens*, v. 21, n. 12, p. 2281-6, Dec 2003.

FLAMMER, A. J. et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*, v. 126, n. 6, p. 753-67, Aug 7 2012.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *Jornal de Pediatria*, v. 83, p. S192-S203, 2007.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun 1972.

FROST, D.; BEISCHER, W. Determinants of carotid artery wall thickening in young patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, v. 15, n. 10, p. 851-7, Oct 1998.

FRUHBECK, G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes*, v. 48, n. 4, p. 903-8, Apr 1999.

FU, M. et al. Mutations in Gng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 6, p. 2916-22, Jun 2004.

FUJII, K.; HEISTAD, D. D.; FARACI, F. M. Flow-mediated dilatation of the basilar artery in vivo. *Circulation Research*, v. 69, n. 3, p. 697-705, September 1, 1991 1991.

FUNK, S. D.; YURDAGUL, A.; ORR, A. W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. *International journal of vascular medicine*, v. 2012, 2012.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, v. 288, n. 5789, p. 373-376, 11/27/print 1980.

GARCIA, G.; CRUZ, M. The role of leptin in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. 2013.

GARCIA, J. A.; INCERPI, E. K. Factors and mechanisms involved in left ventricular hypertrophy and the anti-hypertrophic role of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol*, v. 90, n. 6, p. 409-16, Jun 2008.

GARG, A. Lipodystrophies. *Am J Med*, v. 108, n. 2, p. 143-52, Feb 2000.

\_\_\_\_\_. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*, v. 350, n. 12, p. 1220-34, Mar 18 2004.

\_\_\_\_\_. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. *Clin Cornerstone*, v. 8 Suppl 4, p. S7-s13, 2006.

\_\_\_\_\_. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, n. 11, p. 3313-25, Nov 2011.

GARG, A.; AGARWAL, A. K. Caveolin-1: a new locus for human lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93, n. 4, p. 1183-5, Apr 2008.

\_\_\_\_\_. Lipodystrophies: disorders of adipose tissue biology. *Biochim Biophys Acta*, v. 1791, n. 6, p. 507-13, Jun 2009.

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

GARG, A. et al. Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 75, n. 2, p. 358-61, Aug 1992.

GARG, A.; MISRA, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 33, n. 2, p. 305-31, Jun 2004.

GARG, A. et al. A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 9, p. 3390-4, Sep 1999.

GEFFNER, M. E. et al. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril*, v. 45, n. 3, p. 327-33, Mar 1986.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, p. 208-215, 2006.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar 2009.

GIANNINI, C. et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*, v. 197, n. 1, p. 448-56, Mar 2008.

GLENN, D. J. et al. A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy. *Hypertension*, v. 57, n. 2, p. 216-22, Feb 2011.

GOMES, K. B. et al. Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate geographical regions of Brazil. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 1, p. 357-61, Jan 2004.

GOODPASTER, B. H.; KELLEY, D. E. Role of muscle in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol*, v. 9, n. 3, p. 231-6, Jun 1998.

GORAN, M. I.; GOWER, B. A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*, v. 50, n. 11, p. 2444-50, Nov 2001.

GROUP, R. E. A.-S. P. C. W. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, v. 81, n. 1, p. 19-25, Jan 2004.

GRYGLEWSKI, R. J. et al. Ischaemic cardiac hyperaemia: role of nitric oxide and other mediators. *Physiol Res*, v. 45, n. 4, p. 255-60, 1996.

GU, J. W. et al. Cytokine gene expression profiles in kidney medulla and cortex of obese hypertensive dogs. *Kidney Int*, v. 66, n. 2, p. 713-21, Aug 2004.

GUO, L. et al. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease. *Diabetes Technol Ther*, v. 16, n. 4, p. 224-34, Apr 2014.

HAGHIGHI, A. et al. Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum. *Clin Genet*, Jun 15 2015.

HALLER, M. J.; SILVERSTEIN, J. H.; SHUSTER, J. J. Correlation between radial artery tonometry- and fingertip tonometry-derived augmentation index in children with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, v. 4, n. 1, p. 66, Mar 2007.

HALLER, M. J.; SILVERSTEIN, J. H.; SHUSTER, J. J. Correlation between radial artery tonometry- and fingertip tonometry-derived augmentation index in children with type 1 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, v. 4, n. 1, p. 66-66, 2007.

HAMBURG, N. M.; BENJAMIN, E. J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends in cardiovascular medicine*, v. 19, n. 1, p. 6-11, 2009.

- HAMBURG, N. M. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in The Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 117, n. 19, p. 2467-2474, 05/05 2008.
- HAMBURG, N. M. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, v. 117, n. 19, p. 2467-74, May 13 2008.
- HAMURO, M. et al. High glucose induced nuclear factor kappa B mediated inhibition of endothelial cell migration. *Atherosclerosis*, v. 162, n. 2, p. 277-87, Jun 2002.
- HANDELSMAN, Y. et al. The clinical approach to the detection of lipodystrophy - an AACE consensus statement. *Endocr Pract*, v. 19, n. 1, p. 107-16, Jan-Feb 2013.
- HAYASHI, Y. K. et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest*, v. 119, n. 9, p. 2623-33, Sep 2009.
- HOMMA, S. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*, v. 32, n. 4, p. 830-5, Apr 2001.
- HSUEH, W. A.; LYON, C. J.; QUINONES, M. J. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*, v. 117, n. 2, p. 109-17, Jul 15 2004.
- IACOBELLIS, G. et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*, v. 94, n. 8, p. 1084-7, Oct 15 2004.
- JARVISALO, M. J. et al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 282, n. 1, p. H87-92, Jan 2002.
- JOANNIDES, R. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, v. 91, n. 5, p. 1314-9, Mar 1 1995.
- JOHNSTONE, M. T. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, v. 88, n. 6, p. 2510-6, Dec 1993.

KAISER, V. et al. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, v. 18, n. 1, p. 25-9, Jul 1999.

KAMIYA, A.; BUKHARI, R.; TOGAWA, T. Adaptive regulation of wall shear stress optimizing vascular tree function. *Bull Math Biol*, v. 46, n. 1, p. 127-37, 1984.

KAMIYA, A.; TOGAWA, T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, v. 239, n. 1, p. H14-21, Jul 1980.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 6, p. 2548-56, Jun 2004.

KIM, C. A. et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93, n. 4, p. 1129-34, Apr 2008.

KIMURA, K. et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 273, n. 2, p. 745-9, Jul 5 2000.

KNEBEL, B. et al. Reduced phosphorylation of transcription factor Elk-1 in cultured fibroblasts of a patient with premature aging syndrome and insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v. 113, n. 2, p. 94-101, Feb 2005.

KNEBEL, B. et al. A mutation in the c-fos gene associated with congenital generalized lipodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*, v. 8, p. 119, 2013.

KNUDSON, J. D. et al. Leptin resistance extends to the coronary vasculature in prediabetic dogs and provides a protective adaptation against endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 289, n. 3, p. H1038-46, Sep 2005.

KUVIN, J. T. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*, v. 146, n. 1, p. 168-74, Jul 2003.

LAMBERS HEERSPINK, H. J. et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*, v. 21, n. 8, p. 1355-60, Aug 2010.

LAMOTTE, C. et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*, v. 170, n. 6, p. 719-29, Jun 2011.

LANG, R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, v. 28, n. 1, p. 1-39.e14, Jan 2015.

LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. 2006. 2588-2605

LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, v. 27, n. 21, p. 2588-605, Nov 2006.

LEE, Y. et al. Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 101, n. 37, p. 13624-9, Sep 14 2004.

LEHOUX, S.; CASTIER, Y.; TEDGUI, A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med*, v. 259, n. 4, p. 381-92, Apr 2006.

LEMBO, G. et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes*, v. 49, n. 2, p. 293-7, Feb 2000.

LERMAN, A.; ZEIHNER, A. M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, v. 111, n. 3, p. 363-8, Jan 25 2005.

LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, v. 139, n. 2, p. 137-147, 2003.

LEVY, D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, v. 322, n. 22, p. 1561-6, May 31 1990.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, v. 105, n. 9, p. 1135-43, Mar 5 2002.

LILJEN, M. R. et al. Vascular function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, v. 41, n. 3, p. 684-91, Mar 2003.

LOSCALZO, J.; WELCH, G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 38, n. 2, p. 87-104, Sep-Oct 1995.

LUDMER, P. L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, v. 315, n. 17, p. 1046-51, Oct 23 1986.

LUPPI, P. et al. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-kappaB pathway. *Diabetologia*, v. 51, n. 8, p. 1534-43, Aug 2008.

LUPSA, B. C. et al. Cardiomyopathy in congenital and acquired generalized lipodystrophy: a clinical assessment. *Medicine (Baltimore)*, v. 89, n. 4, p. 245-50, Jul 2010.

LYONS, D.; WEBSTER, J.; BENJAMIN, N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, v. 12, n. 9, p. 1047-52, Sep 1994.

MAGRE, J. et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet*, v. 28, n. 4, p. 365-70, Aug 2001.

MAGRE, J. et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes*, v. 52, n. 6, p. 1573-8, Jun 2003.

MARK, A. L. et al. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*, v. 20, n. 7, p. 1245-50, Jul 2002.

MARTIN, S. S.; QASIM, A.; REILLY, M. P. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, v. 52, n. 15, p. 1201-10, Oct 7 2008.

MATSUMOTO, S. et al. The role of hypertriglyceridemia in the development of atherosclerosis and endothelial dysfunction. *Nutrients*, v. 6, n. 3, p. 1236-50, 2014.

MATSUZAWA, Y. et al. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*, v. 55, n. 16, p. 1688-96, Apr 20 2010.

MATSUZAWA, Y. et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc*, v. 2, n. 6, p. e000426, 2013.

MATZKE, S. et al. Ankle brachial index measurements in critical leg ischaemia--the influence of experience on reproducibility. *Scand J Surg*, v. 92, n. 2, p. 144-7, 2003.

MCVEIGH, G. E. et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, v. 35, n. 8, p. 771-6, Aug 1992.

MIRANDA, D. M. et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 71, n. 4, p. 512-7, Oct 2009.

MOHAN, V. et al. Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: the Chennai Urban Population Study (CUPS). *Diabetologia*, v. 43, n. 4, p. 494-9, Apr 2000.

MOMBOULI, J. V.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*, v. 31, n. 1, p. 61-74, Jan 1999.

MONCADA, S.; HIGGS, A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, v. 329, n. 27, p. 2002-12, Dec 30 1993.

MONTALCINI, T. et al. Brachial artery diameter measurement: a tool to simplify non-invasive vascular assessment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 22, n. 1, p. 8-13, Jan 2012.

MORIGI, M. et al. Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF- $\kappa$ B-dependent fashion. *J Clin Invest*, v. 101, n. 9, p. 1905-15, May 1 1998.

MORIOKA, T. et al. Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, v. 13, p. 10, 2014.

MORRIS, A. A. et al. Racial differences in arterial stiffness and microcirculatory function between Black and White Americans. *J Am Heart Assoc*, v. 2, n. 2, p. e002154, Apr 2013.

MORRIS, A. A. et al. Racial differences in arterial stiffness and microcirculatory function between Black and White Americans. *Journal of the American Heart Association*, v. 2, n. 2, p. e002154, 2013.

NATIONAL GUIDELINE, C. Guideline for management of wounds in patients with lower-extremity venous disease. Rockville MD, Disponível em: < <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38249> >. Acesso em: 8/19/2015.

NELSON, M. D. et al. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am J Cardiol*, v. 112, n. 7, p. 1019-24, Oct 1 2013.

NICOLLS, M. R.; HASKINS, K.; FLORES, S. C. Oxidant stress, immune dysregulation, and vascular function in type I diabetes. *Antioxid Redox Signal*, v. 9, n. 7, p. 879-89, Jul 2007.

NOFER, J. R. et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest*, v. 113, n. 4, p. 569-81, Feb 2004.

NOHRIA, A. et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 101, n. 2, p. 545-8, Aug 2006.

NORATA, G. D. et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis*, v. 193, n. 2, p. 321-7, Aug 2007.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, v. 33 Suppl 1, p. S1-75, 2007.

O'LEARY, D. H. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, v. 340, n. 1, p. 14-22, Jan 7 1999.

ORSINI, L. F. et al. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology*, v. 153, n. 1, p. 113-6, Oct 1984.

OUCHI, N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*, v. 103, n. 8, p. 1057-63, Feb 27 2001.

OUCHI, N. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, v. 102, n. 11, p. 1296-301, Sep 12 2000.

OUCHI, N. et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*, v. 42, n. 3, p. 231-4, Sep 2003.

OUEDRAOGO, R. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest*, v. 117, n. 6, p. 1718-26, Jun 2007.

PARDINI, V. C. et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 83, n. 2, p. 503-8, Feb 1998.

PATVARDHAN, E. et al. Augmentation Index Derived from Peripheral Arterial Tonometry Correlates with Cardiovascular Risk Factors. *Cardiol Res Pract*, v. 2011, 2011.

PAYNE, V. A. et al. The human lipodystrophy gene BSCL2/seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. *Diabetes*, v. 57, n. 8, p. 2055-60, Aug 2008.

PEPPA-PATRIKIOU, M. et al. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. Relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol, and other factors. *Diabetes Care*, v. 21, n. 6, p. 1004-7, Jun 1998.

PERTICONE, F. et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*, v. 50, n. 1, p. 159-65, Jan 2001.

PETERSEN, K. F. et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*, v. 109, n. 10, p. 1345-50, May 2002.

PHILLIPS, D. I. et al. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism*, v. 45, n. 8, p. 947-50, Aug 1996.

PIGA, R. et al. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, v. 193, n. 2, p. 328-34, Aug 2007.

PRIOR, S. L. et al. Association between the adiponectin promoter rs266729 gene variant and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. 2009. 1263-1269

QIAN, M.; LIU, M.; EATON, J. W. Transition metals bind to glycosylated proteins forming redox active "glycochelates": implications for the pathogenesis of certain diabetic complications. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 250, n. 2, p. 385-9, Sep 18 1998.

RABE, K. et al. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*, v. 14, n. 11-12, p. 741-51, Nov-Dec 2008.

RAJAB, A. et al. Common autosomal recessive diseases in Oman derived from a hospital-based registry. *Community Genet*, v. 8, n. 1, p. 27-30, 2005.

REGATTIERI, N. et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: desenvolvimento da técnica, estudo em pacientes de risco para aterosclerose e em um grupo controle. *Rev Bras Ultrason*, v. 9, p. 9- 13, 2006.

RÊGO, A. G. D. et al. Anormalidades cardiovasculares e metabólicas em pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, p. 109-118, 2010.

RESNICK, H. E. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, v. 109, n. 6, p. 733-9, Feb 17 2004.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, v. 340, n. 2, p. 115-26, Jan 14 1999.

ROSSETTI, L. et al. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem*, v. 272, n. 44, p. 27758-63, Oct 31 1997.

ROZANSKI, A. et al. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation*, v. 103, n. 16, p. 2084-9, Apr 24 2001.

RUBINSHTEIN, R. et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*, v. 31, n. 9, p. 1142-8, May 2010.

SCHILLACI, G. et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*, v. 35, n. 2, p. 580-6, Feb 2000.

SCHNABEL, R. B. et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging*, v. 4, n. 4, p. 371-80, Jul 2011.

SCHNABEL, R. B. et al. Noninvasive Vascular Function Measurement in the Community: Cross-Sectional Relations and Comparison of Methods. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, v. 4, n. 4, p. 371-380, July 1, 2011 2011.

SCHNALL, R. P. et al. Periodic, profound peripheral vasoconstriction--a new marker of obstructive sleep apnea. *Sleep*, v. 22, n. 7, p. 939-46, Nov 1 1999.

SCHWARTZ, G. J.; WORK, D. F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 4, n. 11, p. 1832-43, Nov 2009.

SCHWARTZ, R. A. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*, v. 31, n. 1, p. 1-19; quiz 20-2, Jul 1994.

SEIP, M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr*, v. 48, p. 555-74, Nov 1959.

SEIP, M.; TRYGSTAD, O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl*, v. 413, p. 2-28, Jun 1996.

SHIMOMURA, I. et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*, v. 401, n. 6748, p. 73-6, Sep 2 1999.

SIMHA, V.; GARG, A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 88, n. 11, p. 5433-7, Nov 2003.

\_\_\_\_\_. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*, v. 17, n. 2, p. 162-9, Apr 2006.

STEIN, J. H. et al. Distribution and Cross-Sectional Age-Related Increases of Carotid Artery Intima-Media Thickness in Young Adults The Bogalusa Heart Study. *Stroke*, v. 35, n. 12, p. 2782-2787, 2004.

STORZ, P. et al. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells palmitate rather than tumour necrosis factor inhibits insulin-dependent protein kinase B (PKB)/Akt stimulation and glucose uptake. *Eur J Biochem*, v. 266, n. 1, p. 17-25, Nov 1999.

SZCZEPANIAK, L. S. et al. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circ Res*, v. 101, n. 8, p. 759-67, Oct 12 2007.

SZYMANSKI, K. M. 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*, v. 104, n. 52, p. 20890-5, Dec 26 2007.

TAKEUCHI, K.; REUE, K. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 296, n. 6, p. E1195-209, Jun 2009.

TANNER, J. M. Growth at adolescence. 1962.

TESFAMARIAM, B.; COHEN, R. A. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*, v. 263, n. 2 Pt 2, p. H321-6, Aug 1992.

TOUNIAN, P. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, v. 358, n. 9291, p. 1400-4, Oct 27 2001.

TOUSOULIS, D.; ANTONIADES, C.; STEFANADIS, C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. *Heart*, v. 91, n. 4, p. 553-8, Apr 2005.

TRIVEDI, P. S.; BAROUCH, L. A. Cardiomyocyte apoptosis in animal models of obesity. *Curr Hypertens Rep*, v. 10, n. 6, p. 454-60, Dec 2008.

VALLANCE, P.; COLLIER, J.; MONCADA, S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*, v. 2, n. 8670, p. 997-1000, Oct 28 1989.

VAN GUILDER, G. P. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in normotensive and normoglycemic obese adult humans. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 47, n. 2, p. 310-3, Feb 2006.

VAN MALDERGEM, L. et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*, v. 39, n. 10, p. 722-33, Oct 2002.

VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 196, n. 2, p. 193-222, Jun 2009.

VERMA, S.; ANDERSON, T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*, v. 105, n. 5, p. 546-9, Feb 5 2002.

VIEGAS, R. F. et al. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq Bras Cardiol*, v. 75, n. 3, p. 243-8, Sep 2000.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*, v. 21, n. 6, p. 697-738, Dec 2000.

WANG, J. et al. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. *J Am Heart Assoc*, v. 2, n. 5, p. e000299, Oct 2013.

WANG, Y. et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem*, v. 280, n. 18, p. 18341-7, May 6 2005.

WEBB, D. J. The pharmacology of human blood vessels in vivo. *J Vasc Res*, v. 32, n. 1, p. 2-15, Jan- Feb 1995.

WESTVIK, J. Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*, v. 413, p. 44-51, Jun 1996.

WEYER, C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 5, p. 1930-5, May 2001.

WHITE, U. A.; STEPHENS, J. M. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*, v. 318, n. 1-2, p. 10-4, Apr 29 2010.

WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, v. 42, n. 7, p. 1149-60, Oct 1 2003.

WILLIAMS, S. B. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, v. 27, n. 3, p. 567-74, Mar 1 1996.

WREDE, C. E. et al. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol*, v. 154, n. 2, p. 333-40, Feb 2006.

XAVIER, H. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013.

YEBOAH, J. et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*, v. 120, n. 6, p. 502-9, Aug 11 2009.

YOUNG, M. J. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, v. 36, n. 2, p. 150-4, Feb 1993.

YUNKER, L. M. et al. The effect of iron status on vascular health. *Vasc Med*, v. 11, n. 2, p. 85-91, May 2006.

YUNOKI, K. et al. Impact of hypertriglyceridemia on endothelial dysfunction during statin +/- ezetimibe therapy in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*, v. 108, n. 3, p. 333-9, Aug 1 2011.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, v. 372, n. 6505, p. 425-32, Dec 1 1994.

## APÊNDICE

## APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO:



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**PROTOCOLO DE LIPODISTROFIA**

NOME:

N° PRONTUÁRIO:

NASC:     /     /

SEXO:

RAÇA:

PROFISSÃO:

ENDEREÇO:

FONE:

PROCEDÊNCIA:

PREENCHIDO EM:     /     /

POR:

**DIAGNÓSTICO PRINCIPAL:**

---

LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA (SD. BERARDINELLI)

LIPODISTROFIA GENERALIZADA ADQUIRIDA (SD. LAWRENCE)

LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR (SD. DUNNIGAN)

LIPODISTROFIA PARCIAL ADQUIRIDA (SD. BARRAQUE-SIMON)

**Idade do diagnóstico:**

**DIAGNÓSTICOS SECUNDÁRIOS**

- ( ) **DIABETES MELLITUS** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **INTOLERÂNCIA Á GLICOSE** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **HIPERINSULINEMIA** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **HAS** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **DISLIPIDEMIAS** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **SOP** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **ACANTHOSIS NIGRICANS** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **NASH** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **ATEROSCLEROSE (angina/IAM, AVC, DV Periférica)** tempo de doença: \_\_\_\_\_
- ( ) **Outros** \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES FAMILIARES:**

- ( ) **LIPODISTROFIA** \_\_\_\_\_ **Idade do diagnóstico:**
- ( ) **DIABETES MELLITUS**
- ( ) **INTOLERÂNCIA Á GLICOSE**
- ( ) **HIPERINSULINEMIA**
- ( ) **HAS**
- ( ) **DISLIPIDEMIAS**
- ( ) **SOP**
- ( ) **ACANTHOSIS NIGRICANS**
- ( ) **NASH**
- ( ) **Aterosclerose (angina/IAM, AVC, DV Periférica)**
- ( ) **Outros** \_\_\_\_\_



--	--	--	--

<b>SINTOMAS</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>DATA DE INÍCIO</b>	<b>OBSERVAÇÕES (Quantificar/ localizar S/N)</b>
<b>Polidipsia</b>				
<b>Poliúria</b>				
<b>Polifagia</b>				
<b>Alteração de peso</b>				
<b>Queda de cabelo</b>				
<b>Aumento de pelos</b>				
<b>Hipertrofia muscular</b>				
<b>Estrias</b>				
<b>Aumento de extremidades</b>				
<b>Caimbras</b>				
<b>Irregul. menstrual</b>				
<b>Amenorreia</b>				
<b>Hipoglicemia</b>				

**Outros:**

<b>SINAIS</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>	<b>DATA DE INÍCIO</b>	<b>LOCALIZAÇÃO / INTENSIDADE</b>
<b>HAS</b>				
<b>Pletora facial</b>				

<b>Acantose nigricans</b>				
<b>Acne</b>				
<b>Estrias</b>				
<b>Entradas androgênicas</b>				
<b>Giba</b>				
<b>Fossas supracl. preenchidas</b>				
<b>Hirsutismo (Ferriman)</b>				
<b>Rede venosa proeminente</b>				
<b>Distr. Adiposa centrípeta</b>				
<b>Hipertrofia muscular</b>				
<b>Cintura escapular</b>				
<b>Cintura pélvica</b>				
<b>Hipotrofia mamária</b>				
<b>Lipodistrofia</b>				
<b>Outros:</b>				

**EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA CONSULTA (DATA: \_\_\_\_\_)**

<b>PESO:</b>	<b>Kg</b>	<b>ESTATURA:</b>	<b>IMC:</b>	<b>Fácies:</b>
		<b>cm</b>		

**CIRCUNFERÊNCIA CERVICAL:**

**CIRCUNFERÊNCIA ESCAPULAR:**

**CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL:**

**CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL:**

**CABEÇA E PESCOÇO:** \_\_\_\_\_

**AC:** \_\_\_\_\_

**AP:** \_\_\_\_\_

**ABD:** \_\_\_\_\_

**EXT:** \_\_\_\_\_

**TANNER:** \_\_\_\_\_

**MAMAS:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**GENITÁLIA EXTERNA:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Data	Glicemia					Área	Insulina					Área
	0	30	60	90	120		0	30	60	90	120	

**RX TORAX**

( / / ): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**RX DE OSSOS LONGOS:**

( / / ): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**ECG**

( / / ): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA:**

( / / ): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
( / / ): \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**U.S. ABDOMINAL**

( / / ): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
( / / ): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
( / / ): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PÉLVICO**

( / / ): Abdominal ( ) Transvaginal ( )      Policistose: Sim ( ) Não ( )

Volume dos Ovários: D: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ (N: 3-9 cm<sup>3</sup>)

Descrição: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

( / / ): Abdominal ( ) Transvaginal ( )      Policistose: Sim ( ) Não ( )

Volume dos Ovários: D: \_\_\_\_\_ E: \_\_\_\_\_ (N: 3-9 cm<sup>3</sup>)

Descrição: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### CT DE ABDOME

( / / ): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

RM ( / / ): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DENSITOMETRIA ( / / )	BMD (G/cm <sup>2</sup> )	Z score (%)	BMD (G/cm <sup>2</sup> )	T score (%)
COLUNA (L2-L4)				
COLO FEMURAL (NECK)				
OLO FEMURAL (Δ WARD)				

### BIOIMPEDÂNCIA

(   /   /   ): % gordura \_\_\_\_\_

### BIÓPSIA DE PELE

(   /   /   ): N<sup>0</sup> \_\_\_\_\_

- Locais: \_\_\_\_\_
- Diagnóstico: \_\_\_\_\_

### BIÓPSIA HEPÁTICA

(   /   /   ): N<sup>0</sup> \_\_\_\_\_

- Diagnóstico: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

### LOCAIS DE ATENDIMENTO (ALÉM DO SED-HUWC):

\_\_\_\_\_

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### AVALIAÇÕES:

ODONTOLOGIA: ( )SIM ( )NÃO

NUTRIÇÃO: ( )SIM ( )NÃO



<b>OUTROS:</b>								
<b>OUTROS:</b>								
<b>OBSERVAÇÕES:</b>								
<b>EXAME/DATA</b>								

<b>Ácido úrico</b>					
<b>Albumina</b>					
<b>Androstenediona</b>					
<b>Bilirrubina Direta</b>					
<b>Bilirrubina Total</b>					
<b>Cálcio sérico</b>					
<b>Colesterol total</b>					
<b>Cortisol (F) Basal</b>					
<b>F Pós 1mg dexa*</b>					
<b>CPK</b>					
<b>Creatinina</b>					
<b>17OHP Basal</b>					
<b>17OHPpósACTH *</b>					
<b>DHEA-S</b>					
<b>Estradiol</b>					
<b>Ferritina</b>					
<b>Fosf. Alcalina</b>					
<b>Fósforo</b>					
<b>FSH</b>					
<b>Gama-GT</b>					
<b>Glico- hemoglobina</b>					
<b>HDL- colesterol</b>					
<b>LDH</b>					

<b>LDL- colesterol</b>					
<b>LH</b>					
<b>Magnésio</b>					
<b>Microalbuminúria 24h</b>					
<b>PCR ultrasensível</b>					
<b>Potássio</b>					
<b>Progesterona</b>					
<b>Prolactina</b>					
<b>Proteínas totais</b>					
<b>T4 livre</b>					
<b>TAP</b>					
<b>Testosterona</b>					
<b>TGO</b>					
<b>TGP</b>					
<b>Triglicerídeos</b>					
<b>TSH</b>					
<b>Uréia</b>					
<b>Glicose</b>					
<b>Insulina</b>					
<b>IGF-1</b>					

## **APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Nome da Pesquisa: DISFUNÇÃO ENDOTELIAL PRECOCE EM PACIENTES COM LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÊNITA (SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP): ESTUDO COMPARATIVO ENTRE DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA DA ARTÉRIA BRAQUIAL (DILA) E TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA (ENDOPAT)**

Pesquisador(a) responsável: Dra. Virgínia Oliveira Fernandes.

A lipodistrofia generalizada congênita ou Síndrome de Berardinelli-Seip é uma condição extremamente rara que pode causar ausência de gordura periférica, elevação da glicose e da gordura (colesterol, triglicérides) no sangue e acúmulo de gordura no fígado. Visando estudar estas alterações, a pesquisadora acima mencionada, Dra. Virgínia Oliveira Fernandes, está desenvolvendo uma pesquisa com pacientes portadores de Síndrome de Berardinelli-Seip para avaliar as complicações que podem ser causada por essa doença. Esta pesquisa, além de permitir a obtenção de informações relacionadas às complicações da lipodistrofia, também poderá auxiliar na prevenção e melhor controle da doença, além de contribuir nas decisões relacionadas a futuros tratamentos.

Para a realização desta pesquisa será necessário retirar 15 mL de seu sangue. A depender dos resultados da 1ª coleta, uma outra coleta posterior poderá ser solicitada a você, mas a autorização para uma única coleta agora não o obriga a aceitar coletas posteriores. Os resultados dos exames laboratoriais obtidos por esta pesquisa estarão prontamente disponibilizados para o seu médico assistente e também estarão à sua disposição. Você também vai realizar exames de imagem como ultrassonografia abdominal, doppler de carótidas, ecocardiograma e a avaliação do comportamento dos seus vasos sanguíneos por dois exames não invasivos chamados dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DMF) e tonometria arterial periférica (PAT). No primeiro será avaliada a principal artéria do seu braço através da ultrassonografia antes e depois de ocluir o braço com o manguito utilizado para aferir a pressão arterial. O segundo tem um procedimento semelhante em relação a oclusão do braço, mas a avaliação será feita através de um sensor com infravermelho que será colocado no seu dedo. Ambos os exames são indolores.

Você não tem obrigação alguma de contribuir para este ou outro estudo e, se decidir não participar, seu direito à assistência médica e tratamento, através de seu médico ou desta instituição, não será afetado.

Se você concordar em participar desta pesquisa, acontecerá o seguinte:

- a) Você será entrevistado e deverá preencher um formulário no qual serão registrados dados sobre seu acompanhamento médico no ambulatório de endocrinologia Pediátrica do HUWC. Todas essas informações serão anotadas de forma confidencial. Mesmo participando do estudo você poderá se recusar a fornecer qualquer informação solicitada. O resultado desta pesquisa, se divulgado, irá garantir o total anonimato dos participantes e o caráter confidencial das informações;
- b) Será retirado 15 ml de sangue de seu braço e será coletada uma amostra da primeira urina do dia. Como em qualquer coleta de sangue, costuma haver desconforto local (picada da agulha) e risco de infecção (raro) e de formação de hematomas leves (extravasamento de sangue após a coleta de sangue) Todas as medidas habituais serão tomadas para que isso não aconteça;
- c) Posteriormente, você realizará em dias distintos os exames de ultrassonografia abdominal, ecocardiograma, doppler de carótidas, DMF e PAT.

Caso as informações obtidas por esta pesquisa possam beneficiá-la, elas serão prontamente repassadas ao seu médico assistente e também estará à sua disposição. Você não tem obrigação alguma de contribuir neste estudo e, se decidir não participar, seu direito à assistência médica e tratamento, através de seu médico ou desta instituição, não será afetado. Da mesma forma, caso aceite participar, poderá deixar a pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo no seu tratamento.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio pelo telefone (85) 3366.8589 ou comigo pelo celular (85) 9994.1930.

Eu, Virginia Oliveira Fernandese, médica endocrinologista registrada no Conselho Regional de Medicina do Ceará sob o número 8064, responsabilizo-me pelo cumprimento das condições aqui expostas.

Assinatura do pesquisador:

---

Virgínia Oliveira Fernandes

---

Local e data

Após leitura e avaliação de todas as informações contidas neste formulário de consentimento, afirmo ter compreendido o propósito da pesquisa e concordo voluntariamente em participar.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Documento de identidade: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha: \_\_\_\_\_

Documento de identidade: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Espaço reservado para pacientes não alfabetizados:

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Documento de identidade: \_\_\_\_\_

Local e data: \_\_\_\_\_

**APENDICE C- ESCORE TOTAL DE SINTOMAS NEUROPÁTICOS (TOTAL SYMPTOMS SCORE -TSS)**

**QUEIMAÇÃO:** Escore \_\_\_\_\_

**DOR:** Escore \_\_\_\_\_

**DORMÊNCIA:** Escore \_\_\_\_\_

**PARESTESIA:** Escore \_\_\_\_\_

<b>TABELA DE PONTUAÇÃO</b>				
<b>INTENSIDADE</b>	<b>NENHUM</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
<b>FREQUÊNCIA</b>	(sem sintomas)	(sintomas não interferem ou limitam as atividades diárias, não demandando tratamento)	(sintomas eventualmente interferem ou limitam atividades diárias, tais como sono, necessitando tratamento)	(frequentemente os sintomas interferem com as atividades diárias, tornando o sono, atividades sociais ou profissionais inadequadas e exigindo tratamento)
<b>NUNCA (sem sintomas)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>OCASIONALMENTE (sintomas ocorrem em até 1/3 do tempo ou ocorrem por alguns segundos ou em partes)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

do dia ou da noite)				
<b>FREQUENTEMENTE</b> (sintomas ocorrem de 1/3 a 2/3 do tempo ou ocorrem por todo dia ou toda a noite)	<b>0</b>	<b>1.33</b>	<b>2.33</b>	<b>3.33</b>
<b>CONTINUAMENTE</b> (sintomas ocorrem em mais de 2/3 do tempo ou ocorrem por alguns segundos ou em partes do dia ou da noite)	<b>0</b>	<b>1.66</b>	<b>2.66</b>	<b>3.66</b>

**ESCORE TOTAL:** \_\_\_\_\_

### APENDICE D - ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO

ESCORE DE COMPROMETIMENTO NEUROPÁTICO – ECN (Neuropathy Disability Score –NDS)			
Sensibilidade	Pontuação	DIREITO	ESQUERDO
VIBRATÓRIA	(1) Presente (2) Reduzido/Ausente		
TÉRMICA	(1) Presente (2) Reduzido/Ausente		
DOLOROSA	(1) Presente (2) Reduzido/Ausente		
REFLEXO AQUILEU	(1) Normal (2) Presente com Esforço (3) Ausente		
		Soma:	Soma:
		Escore total:	

- Neuropatia Clínica: TSS  $\geq 2$  e NDS  $\geq 3$  OU NDS  $\geq 6$  sem sintomas (TSS  $< 2$ )

**ANEXO****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação clínico - laboratorial, cardiovascular e de neuropatia em pacientes com Síndromes Lipodistróficas Herdadas e Adquiridas.

Pesquisador: Virginia Oliveira Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42622615.4.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

**DADOS DO  
PARECER**

Número do Parecer:  
996.494

Data da Relatoria:  
23/03/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta de estudo transversal descritivo intitulado “Avaliação clínico - laboratorial, cardiovascular e de neuropatia em pacientes com Síndrome de Berardinelli-Seip”, da pesquisadora MS. Virginia Oliveira Fernandes.

Metodologia: Serão levantados todos os dados clínicos em grupo único composto de 18 pacientes, exames laboratoriais e complementares para avaliação cardiovascular e neuropática referentes, além dos dados demográficos, história clínica, antecedentes familiares, dados de exame físico, exames de imagem descritos no prontuário, que possam ser utilizados nas avaliações propostas. A Síndrome de Seip-Berardinelli é uma doença autossômica recessiva rara caracterizada por grave resistência à insulina e pela ausência de tecido adiposo subcutâneo, observada desde o nascimento ou início da infância.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

- Realizar a avaliação clínico-laboratorial cardiovascular e de neuropatia dos pacientes com Síndrome de Berardinelli Seip (SBS).

##### Objetivo Secundário:

1. Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com SBS acompanhados no

Continuação do Parecer: 996.494

#### HUWC;

2. Avaliar a função endotelial dessa população;

3. Avaliar a presença de neuropatia periférica e autonômica nessa população.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim descreve:

Riscos: Os riscos podem ser considerados mínimos pois não há intervenção ou procedimento a ser realizado diretamente com o pacientes, sendo somente com coleta de dados em prontuário.

Benefícios: Diagnostico de complicações cardiovasculares e de neuropatia pré-clínicas, possibilitando o tratamento precoce dessas condições.

\*A pesquisadora refere riscos mínimos, no entanto não os descreve. Os mesmos devem ser descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa factível. Relevante por pretender fazer o levantamento e avaliar complicações de síndrome crônica, possibilitando o tratamento precoce dessas condições.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória presentes e adequados.

Recomendações:

A pesquisadora deverá acrescentar , no projeto, os possíveis riscos do desenvolvimento do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo está adequado para iniciar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Continuação do Parecer: 996.494

FORTALEZA, 24 de  
Março de 2015

Assinado por:

---

Maria de Fatima de  
Souza (Coordenador)