

# Anormalidades Cardiovasculares e Metabólicas em Pacientes com a Síndrome de Berardinelli-Seip

*Cardiometabolic Abnormalities in Patients with Berardinelli-Seip Syndrome*

Antonio Guedes do Rêgo<sup>1</sup>, Evandro Tinoco Mesquita<sup>2</sup>, Carlos Alberto de Faria<sup>1</sup>, Marcel Álvares Guedes do Rêgo<sup>3</sup>, Maria de Fátima Paiva Baracho<sup>1</sup>, Maria Goretti do Nascimento Santos<sup>1</sup>, Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito<sup>1</sup>, José Brandão Neto<sup>1</sup>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)<sup>1</sup>, Natal, RN; Universidade Federal Fluminense (UFF)<sup>2</sup>, Niterói, RJ; CLINICOR<sup>3</sup>, Natal, RN, Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) ou lipodistrofia generalizada congênita acomete, frequentemente, o aparelho cardiovascular e também promove anormalidades metabólicas que envolvem os metabolismos glicídico e lipídico.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência das anormalidades cardiovasculares e metabólicas em portadores da SBS.

**Métodos:** Vinte e dois pacientes do Estado do Rio Grande do Norte (Brasil), com diagnóstico da SBS, foram submetidos a avaliação clínica, eletrocardiograma de repouso, ecodopplercardiograma, radiografia de tórax, eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, teste ergométrico e análise laboratorial.

**Resultados:** Os pacientes eram, predominantemente, adultos jovens, sendo a maioria do sexo feminino. A totalidade da amostra apresentou resistência à insulina, *acanthosis nigricans* e HDL-colesterol diminuído. A presença de esplenomegalia, hepatomegalia, *diabetes mellitus* tipo II e triglicérides elevados era constante. A síndrome metabólica foi caracterizada na maioria dos pacientes, com predominância no sexo feminino e com um alto grau de consanguinidade paterna. A hipertensão arterial sistêmica e a pré-hipertensão foram encontradas em mais da metade dos pacientes (77,3%). O ecodopplercardiograma mostrou a presença de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (50%), hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (4,5%) e geometria normal do ventrículo esquerdo (45,5%). Elevada taxa de arritmia foi evidenciada no *holter*, tais como extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares e taquicardia supraventricular sustentada. A incompetência cronotrópica (54,5%) foi observada no teste ergométrico.

**Conclusão:** Anormalidades cardiovasculares e metabólicas foram observadas em elevada prevalência em indivíduos jovens e assintomáticos com SBS. Esses achados apontam para a necessidade de acompanhamento cardiológico sistemático e de medidas preventivas nesse grupo de risco. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 109-118)

**Palavras chave:** Lipodistrofia Generalizada Congênita, Doenças Cardiovasculares/Genética, Metabolismo/Genética, Metabolismo dos Lipídeos/Genética.

## Abstract

**Background:** Berardinelli-Seip syndrome (BSS) or Generalized Congenital Lipodystrophy often affects the cardiovascular system and also promotes metabolic abnormalities involving glycidic and lipid metabolisms.

**Objective:** To assess the prevalence of cardiometabolic abnormalities in patients with BSS.

**Methods:** Twenty-two patients from the state of Rio Grande do Norte, Brazil, diagnosed with BSS, underwent clinical evaluation, resting electrocardiogram, echodopplercardiogram, chest X-ray, 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring, exercise testing and laboratory analysis.

**Results:** The patients were predominantly young adults, most of whom women. The whole sample showed insulin resistance, *acanthosis nigricans* and diminished HDL-cholesterol. The presence of splenomegaly, hepatomegaly, type II diabetes and elevated triglycerides was constant. Metabolic syndrome was characterized in most patients, which were predominantly women and with a high degree of paternal consanguinity. SAH and prehypertension blood pressure were found in more than half of the patients (77.3%). The echodopplercardiogram showed the presence of CLVH (50%), eccentric left ventricular hypertrophy (4.5%), and normal left ventricular geometry (45.5%). High arrhythmia rates were observed by Holter monitoring, such as ventricular ectopic beats, supraventricular ectopic beats and sustained supraventricular tachycardia. Chronotropic incompetence (54.5%) was observed during exercise testing.

**Conclusion:** A high prevalence of cardiovascular and metabolic abnormalities was observed in young asymptomatic individuals with BSS. These findings point to the need for systematic cardiological follow-up and of preventive measures in this high-risk group. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 102-110)

**Key Words:** Lipodystrophy, Congenital Generalized; Metabolism / Genetics; Cardiovascular Diseases / Genetics; Lipid Metabolism / Genetics.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Brandão Neto •

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Pós-graduação em Ciências da Saúde - Rua Paulo Lyra, 2183 / 1301 - Candelária - 59010-180, Natal, RN, Brasil  
E-mail: jbn@ppgcsa.com.br e aguedesrego@cardiol.br

Artigo recebido em 03/11/08; revisado recebido em 03/12/08, aceito em 03/12/08

### Introdução

A síndrome de Berardinelli-Seip (SBS) ou lipodistrofia generalizada congênita foi descrita pela primeira vez no Brasil por Berardinelli e cols. em 1954, em duas crianças<sup>1</sup>. Seip e cols.<sup>2</sup>, em 1959, descreveram essa síndrome em mais três pacientes<sup>2</sup>. A SBS possui um caráter genético com transmissão autossômica recessiva e frequente consanguinidade paterna, de causa indeterminada, devido à mutação em AGPAT2 e Gng3lg<sup>3</sup>. Estão descritos dois *loci*, BSCL1 e BSCL2 na SBS, nos cromossomos 9q34 e 11q13, respectivamente<sup>3</sup>. Em estudo realizado em 21 dos pacientes do Rio Grande do Norte (Brasil), encontrou-se mutação no Gng3lg em 19 indivíduos e no AGPAT2<sup>4</sup> em dois.

A SBS é uma síndrome rara com prevalência de um caso para dez milhões de pessoas<sup>3</sup>. Os indivíduos acometidos com tal síndrome são caracterizados por apresentar *diabetes mellitus* tipo II, não cetótico e insulino resistente, acompanhada de ausência quase completa de tecido adiposo subcutâneo. O diagnóstico pode ser estabelecido ao nascer ou durante a infância e é caracterizado por alterações clínicas, metabólicas e laboratoriais que incluem: diminuição ou ausência de tecido adiposo subcutâneo, crescimento acelerado com padrão acromegalóide, desenvolvimento somático e esquelético acentuado. É comum a presença de hepatomegalia devido à infiltração de gordura que pode evoluir para cirrose, esplenomegalia, *acanthosis nigricans*, macroglossia, ginecomastia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, níveis diminuídos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), podendo, ainda, haver elevação do colesterol total (C-t) e do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). Os níveis séricos de leptina e adinopectina são extremamente baixos<sup>3,5,6</sup>.

Há poucos estudos publicados na literatura sobre alterações cardíacas consequentes da SBS. Menos de vinte relatos reportaram alterações cardíacas, com casuística inferior a dez pacientes<sup>7-14</sup>. Tais estudos apontaram como alterações cardiovasculares mais frequentes a hipertrofia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia hipertrófica, particularmente o padrão de hipertrofia septal assimétrica, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e hipertensão arterial sistêmica<sup>7-17</sup>. No Brasil, existe apenas o relato de um caso no qual foram descritas alterações cardíacas<sup>14</sup>.

O objetivo deste trabalho foi determinar anormalidades cardiovasculares e metabólicas em portadores da SBS, por meio de avaliação clínica, exames bioquímicos, eletrocardiograma (ECG) de repouso, radiografia de tórax, teste ergométrico, ecodopplercardiograma e eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (*holter*).

### Métodos

#### Indivíduos

Foram estudados 22 pacientes portadores da SBS, provenientes do Estado do Rio Grande do Norte (Brasil) atendidos no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia e de Cardiologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

(UFRN). Cada paciente ou seu representante legal assinou o Termo de Consentimento nº 42/2003, que foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN. Todos os exames foram realizados no mesmo dia, e nenhum paciente utilizava qualquer medicamento há, pelo menos, cinco dias.

#### Parâmetros clínicos

Para cada participante, foi preenchido um protocolo que continha dados pessoais, anamnese e achados do exame físico geral, endocrinológico e cardiovascular. Todos os exames foram realizados por médicos especialistas.

#### Avaliação antropométrica

As medidas de peso foram obtidas em três tomadas, com uso de balança digital (Balmark, São Paulo, SP, Brasil), com capacidade para 160 kg e sensibilidade de 100 g. A circunferência abdominal (CA) foi medida sobre uma linha horizontal imaginária que passava no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. A área da superfície corporal (ASC) foi calculada pela equação de DuBois e DuBois<sup>18</sup>. As medidas de peso e altura foram utilizadas para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC). As crianças com IMC > percentil 95 foram consideradas obesas, e aquelas com IMC entre os percentis 85 e 95, portadoras de sobrepeso<sup>19</sup>. Para os adultos, o IMC foi considerado normal entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso entre 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup> e obeso > 30 kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>.

#### Parâmetros bioquímicos

Foram coletados 5 ml de sangue total, após jejum de 12 h. Foram dosados glicemia de jejum, C-t, HDL-c e triglicérides (TG). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) não foi calculada por se tornar progressivamente menos acurada com o aumento das concentrações séricas de TG e não ser utilizada para critérios de síndrome metabólica (SM)<sup>20</sup>. As dosagens foram realizadas em um analisador bioquímico (Modelo Chem Well, Palm City, FL, USA), usando reagentes específicos (Labtest, Minas Gerais, Brasil).

#### Critérios e diretrizes

Foram utilizados critérios de normalidade definidos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência<sup>19</sup>, pela IV Diretriz de Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>20</sup> e pelo Consenso Brasileiro sobre Diabetes<sup>21</sup>. Os registros de informações, em relação à resistência à insulina de cada indivíduo, foram obtidos nos prontuários do HUOL.

Para avaliar os critérios de SM em crianças e adolescentes, foram adotados os critérios da NCEP/ATP III<sup>22</sup> modificado para a idade, sendo necessária a presença de, pelo menos, três a cinco parâmetros: níveis de TG  $\geq$  110 mg/dl; HDL-c  $\leq$  40 mg/dl; circunferência abdominal  $\geq$  percentil 90, segundo sexo e idade; glicemia  $\geq$  110 mg/dL e pressão arterial sistólica ou diastólica (PAS ou PAD)  $\geq$  percentil 90 segundo sexo, idade e estatura. Por outro lado, a NCEP/ATP III<sup>23</sup> preconiza que, para os adultos, a SM representa a combinação de, pelo menos, três dos seguintes componentes: obesidade abdominal

por meio de circunferência abdominal (homens > 102 cm e mulheres > 88 cm); TG  $\geq$  150 mg/dl; HDL-c para homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dl; pressão arterial  $\geq$  130 mmHg ou  $\geq$  85 mmHg; e glicemia de jejum  $\geq$  110 mg/dL. A presença de *diabetes mellitus* tipo II não exclui o diagnóstico de SM. Pela sua simplicidade e praticidade, essa é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica<sup>24</sup>.

### Parâmetros hemodinâmicos

As pressões arteriais (PA) foram aferidas pelo método indireto, por meio de esfigmomanômetro (Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA) graduado e calibrado de zero a 300 mmHg. Foram verificadas três medidas após cinco minutos de repouso com o paciente na posição sentada. Os procedimentos das medidas e a classificação da pressão arterial foram realizados de acordo com o *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* e o *Seventh Report do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*<sup>25,26</sup>. Os valores da PA não foram arredondados para dígitos terminados em cinco ou zero.

### Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de repouso (ECG), realizado após dez minutos de repouso, foi registrado em um aparelho de eletrocardiografia (Cardioline Delta Plus, Cavareno, Trento, Itália) com 12 derivações. O registro gráfico foi padronizado na velocidade de 25 mm/s, e o aparelho foi calibrado com amplitude de 1 mV, correspondendo a 10 mm no eixo vertical<sup>27</sup>. A avaliação final foi realizada por dois cardiologistas; havendo discordância, um terceiro profissional determinou o resultado final do exame.

### Radiografia torácica

O raio X de tórax foi realizado em um aparelho (Emic, Modelo MKTE 500, São Paulo, SP, Brasil) com sistema de processamento digital marca Agfa Cr 75.0 (Mortsel-Belgium) em inspiração máxima. Para as crianças que não puderam ficar em inspiração máxima, o exame foi realizado com uma distância de 1 m, geralmente na projeção anteroposterior. Nos adultos, a distância foi de 1,75 a 2 m em projeção anteroposterior e perfil esquerdo. Usando tal técnica, foram avaliadas a área cardíaca, mediante o índice cardiotorácico e a avaliação pleuropulmonares, e as cúpulas diafragmáticas<sup>28</sup>.

### Ecodopplercardiograma

Esse exame realizado foi uni e bidimensional com *doppler* pulsado e contínuo com mapeamento de fluxo a cores (Hewlett Packard, Modelo 2410 A-Ultrasound System, Andover-MA, USA). Foram realizadas cinco medidas para cada variável estudada, e o valor médio final foi o considerado para a análise. O aparelho continha transdutores de 2.5 e 5.0 mHz, que permitiram a avaliação no modo-M e no bidimensional com *doppler* pulsado e contínuo. As imagens foram obtidas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE)<sup>29,30</sup> a partir de cortes ecocardiográficos convencionais.

Para o cálculo da massa ventricular esquerda, foi adotada a fórmula recomendada pela ASE, corrigida pela Convenção de Penn<sup>31</sup>. O índice de massa ventricular esquerda (IMVE) foi calculado corrigindo-se o valor da massa (g) pela ASC (m<sup>2</sup>). Foi considerado normal IMVE menor ou igual a 95 g/m<sup>2</sup> e 115g/m<sup>2</sup> para mulheres e homens, respectivamente<sup>32</sup>. O cálculo da espessura relativa da parede (ERP) foi obtido pela fórmula abaixo:

$$ERP = (2 \times EPPd) / DdV$$

EPPd e DdV são a espessura diastólica da parede posterior e o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, respectivamente.

Os pacientes foram classificados em quatro grupos de geometria cardíaca<sup>32</sup>:

- Geometria normal = IMVE normal e ERP  $\leq$  0.42.
- Remodelação concêntrica = IMVE normal e ERP > 0,42.
- Hipertrofia concêntrica = IMVE aumentada e ERP > 0,42.
- Hipertrofia excêntrica = IMVE aumentada e ERP  $\leq$  0,42.

A fração de ejeção (FE) foi calculada pelo método de Simpson a partir de um corte apical de quatro câmaras<sup>32</sup>. Foram considerados normais valores  $\geq$  55%.

As avaliações dos fluxos intracardíacos seguiram as orientações do Consenso Canadense e serviram para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo<sup>33</sup>. Foram obtidas as seguintes variáveis:

- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido do fluxo transmital (pico da onda E em m/s).
- Velocidade máxima de enchimento tardio do fluxo transmital (pico da onda A em m/s).
- Relação onda E/onda A.
- Tempo de desaceleração da onda E (TDE) do fluxo transmital em m/s correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base.
- Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV) em m/s correspondente ao intervalo tempo entre o final do fluxo sistólico e o início do fluxo transmital.

As três primeiras variáveis foram obtidas antes e durante a fase de pressão da manobra de Valsalva.

### Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas (holter)

Os pacientes foram monitorados durante 24 horas, utilizando um gravador (Cardioflash Digital Cardios, São Paulo, SP, Brasil). O preparo, a realização do exame, a análise e o laudo seguiram as orientações do *ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Eletrocardiography*<sup>34</sup>.

### Teste ergométrico

Foi realizado em uma esteira (IMBRAMED, Modelo Soft Move I, Porto Alegre, RS, Brasil). Os pacientes foram preparados para monitorização de ECG contínuo, utilizando as derivações modificadas de Mason e cols.<sup>35</sup>.

Iniciou-se o exame utilizando-se o protocolo de Bruce<sup>36</sup>. Objetivando avaliar respostas clínicas, eletrocardiográficas e hemodinâmicas, o exame seguiu as orientações para resultados fiéis, reproduzíveis e mensuráveis mencionadas nas II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico<sup>37</sup>.

### Análise estatística

A comparação entre os dois subgrupos foi analisada pelo teste de Mann-Whitney para dados numéricos e pelo teste exato de Fisher para dados categóricos (qualitativos). Os dados numéricos foram sumarizados por meio de média e desvio padrão, e os dados qualitativos foram expressos por meio de frequência (n) e percentual (%). Foi utilizado teste não paramétrico de Mann-Whitney, pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido à falta de simetria da distribuição e, principalmente, devido ao tamanho da amostra reduzida nos subgrupos estudados. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SAS 6.04 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## Resultados

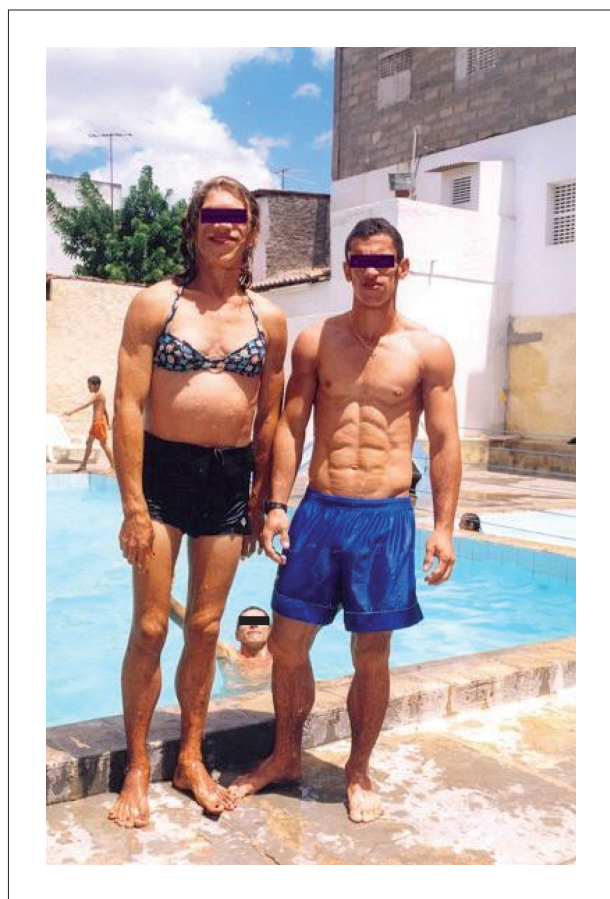


Figura 1 - Pacientes portadores da síndrome de Berardinelli-Seip.

### Indivíduos

As características clínicas dos 22 pacientes estudados estão reunidas na figura 1 e na tabela 1.

### Parâmetros clínicos

Na tabela 1, também estão descritos os parâmetros clínicos. A história familiar da SBS foi identificada em 86,4% dos pacientes, com predominância do sexo feminino (92,9%) por causa do maior número. O *diabetes mellitus* tipo II ocorreu em 68,2% dos pacientes, sendo 62,5% no sexo masculino. O diagnóstico de resistência à insulina e *acanthosis nigricans* foi demonstrado em todos os pacientes. A SM ocorreu em 81,8% dos casos com prevalência semelhante entre os sexos. A hepatomegalia ocorreu em 90,9% dos pacientes sem diferença entre os sexos, e a esplenomegalia, em 45,5%, predominantemente no sexo feminino.

### Avaliação antropométrica

As características antropométricas dos 22 pacientes estudados estão reunidas na tabela 1. A média de idade foi de  $22.4 \pm 9.7$  anos, sem diferença estatística entre os sexos. A média do peso foi de  $56.6 \pm 15.1$  kg, sendo mais elevado no sexo masculino ( $p = 0.003$ ). O IMC apresentou a média de  $21.6 \pm 3.3$ , sendo mais expressivo no sexo masculino ( $p = 0.001$ ). A média da ASC foi de  $1.58 \pm 0.27$ , mais elevado no sexo masculino ( $p = 0.004$ ). A CA apresentou a média de  $82 \pm 9.2$ , significativamente mais elevada no sexo masculino ( $p = 0.011$ ).

### Parâmetros bioquímicos

A glicemia de jejum manteve-se em média elevada,  $177.8 \pm 84.4$ , sem diferença significativa entre os sexos. A média do C-t foi de  $175.4 \pm 38.1$ , sem diferença estatística entre os sexos. A média do HDL-c foi  $27.4 \pm 7.7$ , mais elevado no sexo feminino ( $p = 0.033$ ). Os TG permaneceram elevados,  $331.7 \pm 286.4$ , embora sem diferença entre ambos os sexos (tabela 1).

### Pressão arterial

A frequência cardíaca basal teve a média de  $91.6 \pm 8.3$ , mais elevada no sexo feminino ( $p = 0.036$ ). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) ocorreu em 50%, e a pré-hipertensão, em 27,3% dos pacientes com SBS (tabela 1). As médias das PAS e PAD eram aumentadas em ambos os sexos, embora sem diferença estatística.

### Eletrocardiograma

Todos os pacientes com a SBS mostraram ritmo sinusal, 18,2% apresentaram hipertrofia ventricular esquerda (HVE), e 3,6%, alteração da repolarização ventricular. Outras alterações foram pequenas (dados não mostrados).

### Radiografia torácica

Dos 22 pacientes com a SBS, 95,5% apresentaram radiografia do tórax normal. Somente uma mulher apresentou aumento da área cardíaca e inversão do fluxo pulmonar para os ápices (dados não mostrados).

**Tabela 1 - Valores das variáveis clínica, antropométrica, laboratorial e hemodinâmica em 22 pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip segundo o sexo**

Variável	Total	Sexo masculino	Sexo feminino	p-valor
	(n = 22)	(n = 8)	(n = 14)	
<b>Clínico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
História familiar	19 (86,4)	6 (75)	13 (92,9)	*
<i>Diabetes mellitus</i>	15 (68,2)	5 (62,5)	10 (71,4)	0,51
Resistência à insulina	22 (100)	8 (100)	14 (100)	*
Síndrome metabólica	18 (81,8)	7 (87,5)	11 (78,6)	*
Hepatomegalia	20 (90,9)	7 (87,5)	13 (92,9)	*
Esplenomegalia	10 (45,5)	2 (25)	8 (57,1)	0,15
<b>Antropométrico</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	<b>Média ± DP</b>	
Idade (anos)	22,4 ± 9,7	25,8 ± 9,6	20,5 ± 9,6	0,18
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 ± 3,3	24,5 ± 2,5	20,0 ± 2,5	0,001
ASC (m <sup>2</sup> )	1,58 ± 0,27	1,78 ± 0,18	1,46 ± 0,24	0,004
Cintura abdominal (cm)	82,0 ± 9,2	88,5 ± 8,1	78,2 ± 7,7	0,011
<b>Bioquímico</b>				
Glicemia (mg/dl)	177,8 ± 84,4	182,5 ± 87,7	175,1 ± 85,7	0,91
Colesterol (mg/dl)	175,4 ± 38,1	167,9 ± 21,3	179,7 ± 45,2	0,99
HDL-c (mg/dl)	27,4 ± 7,7	23,4 ± 5,7	29,7 ± 7,9	0,033
Triglicérides (mg/dl)	331,7 ± 286,4	398,6 ± 270,9	293,4 ± 297,8	0,27
<b>Hemodinâmico</b>				
PAS (mmHg)	130,9 ± 23,7	131,3 ± 21,7	130,7 ± 25,6	0,80
PAD (mmHg)	85,5 ± 18,2	82,5 ± 17,5	87,1 ± 19,0	0,57
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Pressão arterial normal	5 (22,70)	3 (37,5)	2 (14,3)	*
Hipertensão	11 (50)	4 (50)	7 (50)	0,36
Pré-hipertensão	6 (27,3)	1 (12,5)	5 (35,7)	*

DP - desvio padrão; IMC - índice de massa corpórea; ASC - área da superfície corporal; HDL-c - colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica. \* Poucos casos - < cinco pacientes presentes ou ausentes.

### Ecodopplercardiograma

Na tabela 2, os achados do ecodopplercardiograma mostraram-se normais em 40,9% dos pacientes, sem significância estatística entre os sexos. A regurgitação mitral leve apareceu em 27,3% dos pacientes com a SBS, com predominância no sexo feminino. Foram diagnosticadas a calcificação da valva aórtica em 9,1% dos pacientes e a presença de 4,5% com regurgitação aórtica leve apenas nos pacientes do sexo feminino. A hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (HCVE) apareceu na ordem de 50% dos pacientes de ambos os sexos, e a hipertrofia excêntrica do

ventrículo esquerdo, em 4,5%, predominantemente no sexo feminino. Geometria normal do ventrículo esquerdo esteve presente em 45,5% dos casos estudados, praticamente igual entre os sexos. Os padrões da função diastólica avaliados pelo fluxo transmitral estavam dentro da normalidade, antes da e durante a fase de pressão da manobra de Valsalva (tabela 2). No tocante à avaliação da função sistólica, vale ressaltar que a fração de ejeção (Simpson) do VE teve valor médio de 67.3%, sem diferença entre os sexos.

A tabela 3 relaciona a frequência e a percentagem de HVE no eletrocardiograma e os parâmetros clínicos com o

**Tabela 2 - Variáveis ecodopplercardiográficas em 22 pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip por sexo e seus valores descritivos correspondentes.**

Variável	Total (n = 22)	Sexo masculino (n = 8)	Sexo feminino (n = 14)	p- valor
	n ± DP	n ± DP	n ± DP	
AE (cm)	3,21 ± 0,67	3,25 ± 0,72	3,18 ± 0,66	0,89
AO (cm)	2,78 ± 0,30	2,92 ± 0,40	2,70 ± 0,21	0,20
ESVd (cm)	1,10 ± 0,28	1,09 ± 0,31	1,10 ± 0,27	0,91
DdVE (cm)	4,24 ± 0,59	4,45 ± 0,58	4,12 ± 0,58	0,33
EPPd (cm)	1,02 ± 0,29	1,03 ± 0,29	1,01 ± 0,29	0,89
DsVE (cm)	2,28 ± 0,47	2,25 ± 0,38	2,30 ± 0,53	0,73
FE - Simpson (%)	67,3 ± 8,1	68,0 ± 4,7	66,9 ± 9,7	0,91
Massa do VE (gr)	158,1 ± 61,8	167,8 ± 56,4	152,5 ± 66,1	0,68
Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	99,0 ± 36,4	94,1 ± 32,0	101,8 ± 39,6	0,56
Pico de vel. max. de E (m/s)	0,90 ± 0,14	0,87 ± 0,18	0,92 ± 0,11	0,18
Pico de vel. max. de A (m/s)	0,66 ± 0,12	0,59 ± 0,12	0,69 ± 0,11	0,060
Relação E/A	1,39 ± 0,20	1,48 ± 0,25	1,33 ± 0,14	0,18
Pico de E durante a MV (m/s)	0,77 ± 0,15	0,71 ± 0,18	0,81 ± 0,13	0,12
Pico de A durante a MV (m/s)	0,61 ± 0,13	0,57 ± 0,12	0,63 ± 0,13	0,24
Relação E/A durante a MV	1,29 ± 0,23	1,28 ± 0,32	1,30 ± 0,18	0,89
TRIV (m/s)	80,0 ± 10,69	73,75 ± 9,16	83,57 ± 10,08	0,03
TDE (m/s)	160,0 ± 15,43	158,75 ± 18,08	160,71 ± 14,39	0,83
Variável	n (%)	n (%)	n (%)	p- value
Ecodopplercardiograma normal	9 (40,9)	4 (50)	5 (35,7)	0,41
Regurgitação mitral leve	6 (27,3)	1 (12,5)	5 (35,7)	0,25
Calcificação da valva aórtica	2 (9,1)	0 (0)	2 (14,3)	*
Regurgitação aórtica leve	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Disfunção sistólica do VE	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Hipertrofia concêntrica do VE	11 (50)	4 (50)	7 (50)	*
Hipertrofia excêntrica do VE	1 (4,5)	0 (0)	1 (7,1)	*
Geometria normal do VE	10 (45,5)	4 (50)	6 (42,9)	0,54

Valores expressos em média ± desvio padrão (DP); AE - átrio esquerdo; AO - aorta; ESVd - espessura diastólica do septo; DdVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; EPPd - espessura diastólica da parede posterior; DsVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; VE - ventrículo esquerdo; Vel. max. - velocidade máxima; E - onda de enchimento ventricular rápido do fluxo transmitral; A - onda de enchimento ventricular tardio do fluxo transmitral; MV: manobra de Valsalva; TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico do VE; TDE - tempo de desaceleração da onda E do fluxo transmitral. \* Poucos casos - < cinco pacientes presentes ou ausentes.

ecodopplercardiograma (normal ou anormal). A HVE no ECG (30,8%), diabetes mellitus (76,9%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (61,5%) e HAS mais pré-hipertensão (92,3%) estavam mais presentes no ECO anormal.

A tabela 4 relaciona a frequência e a percentagem de vários parâmetros clínicos e HVE no eletrocardiograma com a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo no ecocardiograma. Entre os parâmetros eletrocardiográficos, 36,4% da HVE foram detectados apenas na presença

**Tabela 3 -** Relação da frequência (n) e percentagem (%) da hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma e parâmetros clínicos com ecodopplercardiograma (normal ou anormal) em 22 pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip.

Variável	ECODOPPLER Normal		ECODOPPLER Anormal		p-valor
	n = 9		n = 13		
	n	%	n	%	
HVE (ECG)	0	0	4	30,8	*
Diabetes mellitus	5	55,6	10	76,9	0,27
Hepatomegalia	7	77,8	13	100	*
Esplenomegalia	2	22,2	8	61,5	0,082
HAS + pré-hipertensão	5	55,6	12	92,3	*

ECODOPPLER - ecodopplercardiograma; HVE - hipertrofia ventricular esquerda; ECG - eletrocardiograma basal; HAS - hipertensão arterial sistêmica.

\* Poucos casos - < 5 pacientes presentes ou ausentes

**Tabela 4 -** Frequência (n) e percentagem (%) da hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma e parâmetros clínicos em relação à hipertrofia ventricular esquerda concêntrica no ecocardiograma (presença ou ausência) em 22 pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip.

Variável	HCVE presente		HCVE ausente		p-valor
	n=11		n=11		
	n	%	n	%	
HVE (ECG)	4	36,4	0	0	*
Diabetes mellitus	8	72,7	7	63,6	0.50
Hepatomegalia	11	100	9	81,8	*
Esplenomegalia	7	63,6	3	27,3	0.099
HAS + pré-hipertensão	10	90,9	7	63,6	*

HCVE - hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo; HVE - hipertrofia ventricular esquerda; ECG - eletrocardiograma basal; HAS - hipertensão arterial sistêmica. \*

Poucos casos - < cinco pacientes presentes ou ausentes.

de HCVE. Os parâmetros clínicos mais frequentes, tais como *diabetes mellitus* (72,7%), hepatomegalia (100%), esplenomegalia (63,6%) e HAS mais pré-hipertensão (90,9%), foram mais observados na presença da HCVE do que na sua ausência.

#### Holter eletrocardiograma

A tabela 5 mostra a associação entre as arritmias verificadas no *holter* e a incompetência cronotrópica verificada no teste ergométrico (TE) em relação à HCVE observada no ecocardiograma em 22 pacientes com SBS. Pacientes com *holter* normal foram observados com a HCVE presente (18,2%) e ausente (36,4%), sem significância entre eles. Extrassístoles ventriculares foram igualmente detectadas em 54,6% dos pacientes com HCVE presente e ausente. Pacientes com extrassístoles supraventriculares apresentaram a percentagem de 81,8% associada à presença de HCVE e 54,6% à HCVE ausente. Taquicardia supraventricular sustentada foi detectada em 27,3% dos pacientes com HCVE presente e 9,1% com HCVE ausente.

#### Teste ergométrico

A incompetência cronotrópica foi observada no TE em 45,5% dos pacientes com HCVE presente e em 63,6% com HCVE ausente, sem diferença estatística (tabela 5).

#### Discussão

A SBS foi descrita em menos de 300 pacientes até o presente momento. A literatura atual sugere que apenas um em cada quatro casos é relatado, o que permite uma estimativa da doença em torno de um para cada 10.000.000 habitantes<sup>3</sup>. O Estado do Rio Grande do Norte (Brasil) tem uma população estimada de 3.000.000 habitantes. Portanto, nosso grupo constitui uma amostra bastante significativa e a maior casuística da literatura mundial.

A ocorrência de anormalidades cardiovasculares e metabólicas em portadores da SBS, atualmente, é pouco discutida. Neste estudo, a prevalência da consanguinidade

**Tabela 5 - Relação entre arritmia no *holter* e incompetência cronotrópica no teste ergométrico com hipertrofia concêntrica do ventricular esquerda no ecocardiograma em 22 pacientes com a síndrome de Berardinelli-Seip.**

Variável	HCVE presente		HCVE ausente		p-valor
	n = 11		n = 11		
	n	%	n	%	
<i>Holter</i> : normal	2	18,2	4	36,4	0,25
<i>Holter</i> : extrassístoles ventriculares	6	54,6	6	54,6	0,54
<i>Holter</i> : extrassístoles supraventriculares	9	81,8	6	54,6	0,16
<i>Holter</i> : taquicardia supraventricular sustentada	3	27,3	1	9,1	*
<i>Holter</i> : bloqueio atrioventricular de primeiro grau	0	0	1	9,1	*
TE: incompetência cronotrópica	5	45,5	7	63,6	0,54

HCVE - hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo; *Holter* - eletrocardiografia dinâmica de 24 horas; TE - teste ergométrico. \* Poucos casos - < cinco pacientes presentes ou ausentes.

paterna, *diabete mellitus* tipo II, resistência à insulina, *acanthosis nigricans*, hepatomegalia, esplenomegalia, HDL-c diminuídos e TG aumentados foram semelhantes aos encontrados na literatura (tabela 1)<sup>3,6,10,11,14,15,17</sup>.

Um dado relevante deste estudo foi que, pela primeira vez, se identificou a SM em pacientes com SBS. Ela foi encontrada na grande maioria dos pacientes, predominando em ambos os sexos. Ela foi encontrada em 18 pacientes (81,8%), sendo 11 (78,6%) do sexo feminino. Das sete crianças e adolescentes (31,81%) deste estudo, seis tinham critérios para a SM, sendo cinco (71,42%) do sexo feminino e um (14,28%) do sexo masculino. Os critérios mais prevalentes foram baixo HDL-c (81,81%), hiperglicemia (77,27%), hipertrigliceridemia (63,63%) e hipertensão arterial sistêmica (50%). Em relação à circunferência abdominal, nenhum paciente apresentou aumento dessa variável. Os pacientes do sexo masculino apresentaram a circunferência abdominal mais elevada do que os do sexo feminino, o que implica maiores cuidados preventivos relacionados às cardiopatias (tabela 1). Esses achados foram bastante significativos pela alta incidência encontrada na SBS e por serem representativos do aumento da mortalidade geral e das complicações cardiovasculares<sup>24</sup>.

Todos os pacientes não tiveram bom controle da glicemia de jejum, além de apresentarem HDL-c diminuídos e TG elevados. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura (tabela 1)<sup>3,6,10,11,14,15,17</sup>. A associação de HDL-c baixo e elevação de TG aumentam enormemente os fatores de risco para as doenças cardiovasculares<sup>24</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica foi observada em 50% dos pacientes. Esses resultados estão em completa concordância com outros autores que os encontraram em 46,5% dos 13 relatos de casos estudados<sup>2,8,16</sup>. A pré-hipertensão, não descrita anteriormente, foi identificada em 27,3% dos pacientes (tabela 1). Essa classificação da pré-hipertensão é particularmente importante para o tratamento dos pacientes com SM e *diabetes mellitus*<sup>24,26</sup>.

Outro dado relevante encontrado nesse estudo diz respeito aos resultados obtidos com o eletrocardiograma e a radiografia de tórax. Ambos os parâmetros não foram úteis para identificar a presença de anormalidades cardíacas na SBS, em particular a presença de HVE. Diferente de outros estudos que encontraram cardiomegalia como um achado frequente na radiografia de tórax<sup>7,8,11,13,16</sup>, foi observado apenas um caso no presente estudo (dado não mostrado). Portanto, para identificar o acometimento cardiovascular, foi indispensável o estudo ecodopplercardiográfico.

Em relação às anormalidades ecocardiográficas deste estudo, observou-se elevada prevalência de acometimento cardíaco por meio da presença de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (50%), em ambos os sexos, semelhante aos achados de outros autores<sup>7,8,14,15,17</sup>. Por outro lado, não foi encontrado caso de cardiomiopatia hipertrófica, embora a mesma seja bastante citada na literatura como achado frequente<sup>6-8,11-13,15,38</sup>. Observaram-se 4,5% dos pacientes com hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo. Regurgitação mitral leve foi observada em seis pacientes com SBS. Apenas um paciente apresentava hipocinesia global do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica (tabela 2).

### Resistência à insulina e cardiopatias

A possibilidade de a resistência à insulina ocasionar hipertrofia do miócito é o provável eixo histopatológico, tendo em vista a presença de aumento dos diâmetros das fibras e a ausência de critérios de cardiomiopatia hipertrófica. Na verdade, essa cardiomiopatia ocorre em pacientes com síndrome de resistência à insulina por uma ação direta da insulina nos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)<sup>10</sup>. A alta frequência de tal patologia associada à hipertrofia concêntrica em tais pacientes também é relatada por Klar e cols.<sup>12</sup> em 1993. Em achados de autópsia, as fibras estavam arranjadas, sem depósito de glicogênio e infiltração gordurosa<sup>8,13</sup>. A cardiomiopatia hipertrófica associada com *diabetes mellitus* é associada, com frequência, à dilatação ventricular e às alterações das artérias coronárias<sup>13</sup>. Neste



estudo, foi encontrado apenas um paciente com aumento dos diâmetros internos do VE (hipertrofia excêntrica) (tabela 2). A diferenciação histológica com a cardiomiopatia hipertrófica clássica é feita pela ausência de desarranjo das fibras na hipertrofia associada lipodistrofia<sup>12,14</sup>.

Divergindo de outros estudos que identificaram elevada taxa de disfunção diastólica pela avaliação do fluxo transmitral<sup>7,8,13,14</sup>, não foi encontrada a disfunção diastólica em nossos pacientes, mesmo após o emprego da manobra de Valsalva. Outro achado discordante da literatura<sup>8,11,15,38,39</sup> consistiu na presença de disfunção sistólica. Apenas um paciente neste estudo apresentou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Uma das limitações do nosso trabalho foi não utilizar o *doppler* tecidual ainda não disponível em nosso serviço.

O *holter* identificou elevada taxa de arritmia cardíaca em portadores da SBS. Apesar da baixa média de idade (22,4% ± 9.7) desses pacientes, 54,6% apresentaram extrassístoles ventriculares com HCVE presente, e outros 54,6%, com HCVE ausente (tabela 5). Em relação à literatura, existe apenas um relato de uma paciente de cinco anos, que foi monitorizada por 24 horas e com *holter* normal<sup>38</sup>.

Em relação ao teste ergométrico, observou-se incompetência cronotrópica em 45,5% dos pacientes com HCVE presente e em 63,6% nos pacientes com HCVE ausente (tabela 5). Esse teste foi normal para isquemia miocárdica nos pacientes que atingiram a FC desejada e nos que apresentaram incompetência cronotrópica. Não houve relação entre incompetência cronotrópica e HCVE presente ou ausente. A presença de incompetência cronotrópica é um preditor de aumento da mortalidade cardíaca e doença coronariana

incipiente, por não atingir a FC desejada<sup>40</sup>. A grande relevância desse achado reside no fato de não haver trabalho na literatura que correlacione teste ergométrico e incompetência cronotrópica nos portadores dessa síndrome.

Finalmente, a morte súbita é relatada nos poucos casos com alterações cardíacas. É descrita a relação de alterações cardíacas e dislipidemia como causa de morte súbita na SBS<sup>8,12</sup>. As alterações cardíacas aumentam com a idade<sup>7,8</sup>, o que diverge neste estudo.

## Conclusão

Como conclusões preliminares, os resultados obtidos revelaram anormalidades cardiovasculares e metabólicas com elevada prevalência em pacientes jovens, assintomáticos e portadores da SBS. Esses achados apontam para a necessidade de acompanhamento cardiológico e de medidas preventivas nesse grupo de risco.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo MCT/FINEP/SINTEC, 01/2003

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Antônio Guedes do Rêgo pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

## Referências

- Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954; 14 (2): 193-204.
- Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr Scand.* 1959; 48: 555-74.
- Garg A. Medical progress: acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350 (12): 1220-34.
- Fu M, Kazlauskaitė R, Baracho MF, Santos MGN, Brandão Neto J, Villares S, et al. Mutations in Cng3lg and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (6): 2916-22.
- Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (5): 2395.
- Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med.* 2000; 108 (2): 143-52.
- Bjornstad PG, Semb BKH, Trygstad O, Seip M. Echocardiographic assessment of cardiac-function and morphology in patients with generalized lipodystrophy. *Eur J Pediatr.* 1985; 144 (4): 355-9.
- Bjornstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 413: 39-43.
- Chandalia M, Garg A, Vuitch F, Nizzi F. Postmortem findings in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (10): 3077-81.
- Geffner ME, Santulli TV, Kaplan SA. Hypertrophic cardiomyopathy in total lipodystrophy: insulin action in the face of insulin resistance. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 161.
- Ischii J, Kubo M, Sumimoto T, Hamada M, Hiwada K, Kokubo T, et al. Total lipodystrophy with heart failure and renal failure: report a case. *Jpn J Med.* 1989; 28: 534-7.
- Klar A, Hurvitz H, Branski D, Brand A, Grosskieselstein E. Cardiomyopathy in lipodystrophy and the specificity spillover hypothesis. *Isr J Med Sci.* 1993; 29 (1): 50-2.
- Rheuban KS, Blizzard RM, Parker MA, Carter T, Wilson T, Gutgesell HP. Hypertrophic Cardiomyopathy in total lipodystrophy. *J Pediatr.* 1986; 109 (2): 301-2.
- Viegas RF, Diniz RV, Viegas TM, Lira EB, Almeida DR. Cardiac involvement in total generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome). *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75 (3): 243-8.
- Rêgo AG, Rêgo MAG, Faria CA, Baracho MF, Egito EST, Mesquita ET, et al. Alterações cardiovasculares e metabólicas da lipodistrofia generalizada congênita (Síndrome de Seip-Berardinelli). *Rev SOCERJ.* 2007; 20 (2): 1-6.
- Choremis KB, Constantinides B, Kattamis CA. Congenital type of generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Scand.* 1965; 54: 175-9.
- Figueiredo Filho PP, Costa Val A, Diamante R, Cunha CF, Lamounier JA, Leão E. Congenital generalized lipodystrophy. *J Pediatr (Rio de Janeiro).* 2004; 80 (4): 333-6.
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 1989; 5 (5): 303-13.

19. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (supl 6): 3-36.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (supl 1): 2-19.
21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
22. Cook S, Auinger P, Weitzman M. Comparison of adult definitions for metabolic syndrome in US adolescents. *Obes Res.* 2004; 12: A217-A.
23. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, et al. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19): 2486-97.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl 1): 3-28.
25. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 555-76.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206-52.
27. Moffa PJ, Sanches PCR, Tranches J. Eletrocardiograma normal e patológico. 7ª ed. São Paulo (SP): Roca; 2001.
28. Juhl JH. Métodos de exame, anatomia e malformações congênitas do tórax. In: Juhl JH, Crumamy AB, Kuhlman JE. *Interpretação radiológica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
29. Sahn D, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. The Committee on M-mode Standardization of American Society of Echocardiography, "Recommendations Regarding Quantitation in M-Mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements". *Circulation.* 1978; 58 (6): 1072-83.
30. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old-age. *Circulation.* 1980; 62 (5): 1054-61.
31. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb CJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-8.
32. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachsfeld KA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18 (12): 1440-63.
33. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, Dumesnil JG, Honos G, Jue J, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9 (5): 736-60.
34. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, Di Marco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. **ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines - (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) - Developed in collaboration with the North American society for pacing and electrophysiology.** *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34 (3): 912-45.
35. Mason RE, Likar I, Biem RO, Ross RS. Multiple lead exercise electrocardiography: experience in 107 normal subject 67 patients, and comparison with coronary cinearteriography in 84 patients. *Circulation.* 1967; 36: 517.
36. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. *Ann Clin Res.* 1971; 3: 323-30.
37. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78 (supl 2): 1-17.
38. Bhayana S, Siu VM, Joubert GI, Clarson CL, Cao H, Hegele RA. Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy. *Clin Genet.* 2002; 61 (4): 283-7.
39. Westvik J. Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 44-51.
40. Lauer MS, Okin PM, Larson MC, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise: prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996; 93 (8): 1520-6.