

Síndrome de Berardinelli-Seip: descrição genética e metabólica de cinco pacientes

Genetic and metabolic description of five patients with Berardinelli-Seip syndrome

Cristiane B. Barra¹, Roberta D. Savoldelli¹, Thais D. Manna¹, Chong A. Kim¹, Jocelyn Magre², Gilda Porta¹, Nuvarte Setian¹, Durval Damiani¹

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil genético e metabólico de portadores da síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) acompanhados no Instituto da Criança do HC-FMUSP. **Sujeitos e métodos:** Pacientes com as características clínicas da BSCL (n = 5), todas do sexo feminino, foram avaliadas com dosagens de glicose e insulina, lipídeos, leptina, enzimas hepáticas, análise de DNA, ultrassonografia abdominal. **Resultados:** A deficiência de leptina e a hipertrigliceridemia foram constatadas nas cinco pacientes. Três evoluíram para diabetes melito (DM). Quatro tiveram mutação no gene *AGPAT2* e uma no gene *CAV1*. **Conclusão:** As alterações metabólicas mais precoces foram a hipertrigliceridemia e a resistência insulínica, culminando no surgimento do DM à época da puberdade, sendo as mutações no gene *AGPAT2* as mais frequentes em nossa casuística. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(1):54-9

Descritores

Lipodistrofia congênita generalizada; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; resistência à insulina; diabetes melito; leptina

ABSTRACT

Objective: To report the genetic and metabolic profile of patients with Berardinelli-Seip syndrome (BSCL) followed at Instituto da Criança, HC-FMUSP. **Subjects and methods:** Patients with clinical features of BSCL (n = 5), all female, were evaluated through serum levels of glucose, insulin, lipids, leptin, and liver enzymes. Abdominal sonography and DNA analysis were also performed. **Results:** Leptin deficiency and hypertriglyceridemia were found in all the patients. Three progressed to *diabetes mellitus*. Four patients have mutations in *AGPAT2* gene and one have a mutation in *CAV1* gene. **Conclusion:** The earliest metabolic abnormalities were hypertriglyceridemia and insulin resistance, culminating in the onset of diabetes at the time of puberty. Mutations in the *AGPAT2* gene were the most frequent in our patients. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(1):54-9

Keywords

Congenital generalized lipodystrophy; hypertriglyceridemia; hypercholesterolemia; insulin resistance; *diabetes mellitus*; leptin

Correspondência para:

Cristiane B. Barra
Rua Pedro de Toledo, 97, ap. 80
12243-740 – São José dos
Campos, SP
crisbbarra@uol.com.br

Recebido em 30/Mail/2010
Aceito em 27/Dez/2010

INTRODUÇÃO

A síndrome de Berardinelli-Seip ou lipodistrofia congênita generalizada (BSCL, MIM #269700) caracteriza-se clinicamente pela redução extrema da quantidade de tecido adiposo, cursando com facies grosseira, hipertrofia muscular, mãos e pés grandes, acantose *ni-gricans*, hepatomegalia, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, grave resistência à insulina, tolerância alterada à glicose ou diabetes melito e aterosclerose de início

precoce (1-3). Sua prevalência é baixa, de aproximadamente 1:10.000.000 nascidos vivos, mas acredita-se que, de cada quatro casos, apenas um seja relatado (3).

A BSCL foi descrita primeiramente por Berardinelli em 1954 (2), em um paciente brasileiro de 2 anos de idade e, posteriormente em 1959, Seip descreveu três pacientes, dois deles irmãos, com as mesmas características clínicas (4,5). Brunzell e cols. em 1968 (6), observando a recorrência de casos em famílias consanguíneas, sugeriram a existência de uma transmissão autossômica

recessiva e relataram casos que combinavam a lipodistrofia congênita generalizada, a angiomasose cística no tecido subcutâneo e em ossos longos, como também os ovários policísticos, caracterizando a síndrome de Brunzell (6,7).

Dos três genes já relacionados à BSCL, dois encontram-se mutados em aproximadamente 95% dos casos: o gene *BSCL1* ou *AGPAT2* localizado em 9q34 (MIM*603100) codifica uma proteína da família das aciltransferases, que é a enzima 1-acilglicerol-3-fosfato-0-aciltransferase-2, fundamental para a biossíntese de glicerofosfolipídeos e triacilglicerol (8), e o gene *BSCL2* localizado em 11q13 codifica a proteína denominada *seipina* (MIM*606158). Recentemente, a BSCL foi associada a uma nova mutação no gene *CAVI* localizado em 7q31 (MIM#612526), que codifica uma proteína constitutiva da membrana plasmática, a caveolina-1 (9).

O déficit de tecido adiposo e consequentemente da leptina, que é um hormônio produzido nos adipócitos com importante função metabólica, parece exercer papel fundamental na fisiopatologia da resistência insulínica, do diabetes melito, da esteatose hepática e da dislipidemia com marcante hipertrigliceridemia presentes na BSCL (10-12).

O objetivo deste estudo é descrever o perfil genético e metabólico de cinco pacientes portadoras da BSCL acompanhadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HC-FMUSP) a fim de ampliar a discussão e o conhecimento sobre essa doença grave, rara e ainda sem tratamento específico.

PACIENTES E MÉTODOS

Cinco pacientes, sendo duas irmãs, acompanhados regularmente em nosso ambulatório com características clínicas compatíveis com BSCL, foram avaliados laboratorialmente com dosagens séricas de glicose (hexoquinase UV, valor de referência (VR) entre 70-99 mg/dl) e insulina de jejum (ensaio imunofluorimétrico, VR <25 µU/ml – PerkinElmer, Waltham, USA), colesterol total e frações, triglicérides (ensaio enzimático, VR: CT < 200 mg/dl; LDL ≤ 130 mg/dl, HDL > 40 mg/dl, TG < 150 mg/dl) (13), enzimas hepáticas (IFCC UV, Kinetic – ALT: 19-44 U/L, AST: 5-26 U/L) e leptina (ensaio imunoenzimático, VR 3,7-11,1 ng/ml – Millipore, Billerica, USA). O volume hepático foi avaliado por meio de ultrassonografia de abdome.

Foi considerada como resistência insulínica uma relação entre glicose e insulina de jejum menor do que 7 (glicemia mg/dl ÷ insulina µU/ml < 7) (14) e índice de HOMA_{IR} [glicose (mmol/L) x insulina (µU/ml)] ÷ 22,5 > 2,9 (15,16).

O DNA genômico extraído de sangue periférico foi amplificado pela PCR usando os *primers* específicos de éxons dos genes de *AGPAT1* e *CAVI*, seguindo a metodologia publicada por Magré e cols. em 2003 (17) e por Kim e cols. na primeira descrição da paciente portadora da mutação no gene *CAVI* em 2008 (9).

Os produtos da PCR foram purificados usando coluna Sephadex e, em seguida, sequenciados pelo Big Dye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Todas as pacientes ou responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para realização do estudo genético e o estudo transcorreu de acordo com as normas estabelecidas pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP.

RESULTADOS

Todas as cinco pacientes incluídas eram do sexo feminino. A idade variou entre 8,3 e 23 anos. Os principais achados clínicos e laboratoriais são apresentados nas tabelas 1 e 2.

As quatro famílias eram procedentes da região nordeste do Brasil, dos estados da Bahia, Ceará e Pernambuco, havendo consanguinidade em todas elas; os pais em todos os casos eram primos em primeiro grau.

Todas as pacientes apresentavam características clínicas evidentes da BSCL, como escassez de tecido adiposo nas regiões de tronco, abdome e membros com hipertrofia muscular, mesmo nas mais jovens.

A análise do DNA evidenciou mutação do gene *AGPAT2* em quatro casos, que apresentaram uma deleção dos éxons 3 e 4 em homozigose (del 317-588). Em uma paciente, descrita detalhadamente por Kim e cols. em 2008 (9), foi identificada a mutação em homozigose do gene *CAVI*, na qual uma troca de nucleotídeo c.112G→T levou à substituição de um ácido glutâmico na posição 38 por um stop códon (p.Glu38X), sendo essa a primeira associação do gene *CAVI* à BSCL (9).

A deficiência de leptina foi observada em todas as cinco pacientes. Três delas evoluíram para diabetes melito de difícil controle mesmo com uso de altas doses de insulina. A média de idade ao diagnóstico do diabetes foi de 13,5 anos (13a, 13a6m e 14a). As outras duas pacientes apresentaram glicemia de jejum normal, porém

Tabela 1. Perfil clínico e genético das pacientes com BSCL avaliadas

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Mutação	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	Volume hepático
1	23	Fem	<i>CAVI</i> p.Glu38X	44,7	1,45	21,2	Aumentado
2	14,5	Fem	<i>AGPAT2</i> del 317-588	54,5	1,54	22,9	Normal
3	8,3	Fem	<i>AGPAT2</i> del 317-588	26,1	1,24	16,8	Normal
4	20,1	Fem	<i>AGPAT2</i> del 317-588	63,0	1,63	23,7	Normal
5	10,5	Fem	<i>AGPAT2</i> del 317-588	35,5	1,40	18,1	Normal

IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2. Perfil laboratorial das pacientes com BSCL avaliadas

Paciente	Leptina (ng/ml)	Glicemia (mg/dl)	Insulina (µU/ml)	Glicemia/Insulina	Triglicérides (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)
1	< 0,2	88	DM	DM	610	180	20
2	0,6	377	DM	DM	1051	313	34
3	0,7	88	27,3	3,2	349	175	28
4	< 0,2	207	DM	DM	3187	545	55
5	0,6	87	30,9	2,8	544	128	31

DM: diabetes mellitus; valores de referência: leptina 3,7-11,1ng/ml; glicemia 70-99 mg/dl; insulina < 25 µU/ml; relação glicemia/insulina < 7; triglicérides < 150 mg/dl; colesterol total < 200 mg/dl; HDL > 40 mg/dl.

com relação glicemia/insulina < 7 e índice HOMA_{IR} > 2,9, evidenciando resistência insulínica e hiperinsulinismo compensatório.

A alteração metabólica encontrada em maior frequência foi a hipertrigliceridemia, evidente nos cinco casos, com valores variando entre 349 a 3.187 mg/dl (M±DP: 1148,2 ± 1168,2). Duas apresentaram níveis elevados de LDL (LDL 57-175 mg/dl; M ± DP: 86,5 ± 62,4) e apenas uma tinha níveis normais de HDL (HDL: 20-55 mg/dl; M ± DP: 34,2 ± 14,97). A ultrassonografia de abdome mostrou hepatomegalia em um dos casos. Das cinco pacientes, três já foram submetidas à ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas e não foram evidenciados alterações vasculares ou sinais de placas ateromatosas.

DISCUSSÃO

Mutações no gene *AGPAT2* (BSCL1, MIM*603100) foram as mais frequentes em nosso estudo, sendo encontradas em quatro das cinco pacientes. Esse dado é condizente com a literatura que mostra uma maior prevalência dessa mutação no sexo feminino (18). A associação de mutações do gene *AGPAT2* com a BSCL foi primeiramente relatada por Agarwal e cols. em 2002 (19), que descreveram dez mutações em homozigose e heterozigose composta em 11 famílias de predominância afro-americana. Por outro lado, mutações no gene

da seipina (*BSCL2*, MIM 606158) não foram encontradas em nossos casos.

Em uma das pacientes, foi identificada uma mutação homozigótica no gene *CAVI* (BSCL3, MIM*601047) (9). Ela evoluiu para diabetes melito aos 13 anos, com difícil controle glicêmico apesar da insulinoterapia intensiva. Atualmente com 23 anos, possui também uma importante hipertrigliceridemia (610 mg/dl), fazendo uso regular de fibrato e estatina. Alguns trabalhos sugerem que a mutação do *CAVI* pode estar relacionada à resistência ao IGF-1 (20); apesar de nossa paciente apresentar baixa estatura (z-score = -2,81), não houve alterações evidentes no eixo GH-IGF-1. Ela nasceu a termo com comprimento de 45 cm e peso de 2.500 g. A altura da mãe é de 168 cm, não sendo possível determinar o alvo familiar, uma vez que não existe informação precisa sobre a altura do pai, já falecido. Os níveis basais de GH = 1,1 ng/ml (método imunofluorimétrico – autoDELFLIA) e de IGF-1 = 193 ng/ml (valor de referência: 116-358; pelo método imunoquimioluminométrico–DPC immulite) foram normais.

A mutação encontrada com maior frequência em nosso estudo foi a deleção dos éxons 3 e 4 do gene *AGPAT2* em homozigose (del 317-588), que já havia sido previamente descrita na população brasileira por Gomes e cols. (22) em 10 indivíduos provenientes de Minas Gerais e em um indivíduo estudado por Fu e cols. (23) Anteriormente, Agarwal e cols. (19) já ha-

viam descrito a mesma mutação em uma população de origem portuguesa. Em nosso estudo, as famílias das três pacientes que apresentaram essa mutação eram provenientes de estados diferentes, e não foram realizadas análises complementares que pudessem sugerir um efeito fundador dessa mutação.

Outras mutações no gene *AGPAT2* foram descritas em indivíduos brasileiros por Fu e cols. (23) em heterozigose composta (*IVS3-1G>C* e *p.Phe189X*) e mais recentemente por Miranda e cols. (24), que identificaram quatro famílias apresentando a mesma mutação em homozigose (*IVS3-1G>C*), das quais duas apresentavam também outra mutação no mesmo gene (*c.299G>A*), ambas já descritas anteriormente em populações europeias e argentinas.

Em seu estudo, Gomes e cols. (22) avaliaram 22 pacientes provenientes do Rio Grande do Norte e em todos eles o gene da seipina encontrou-se mutado (*669insA*). Fu e cols. (23) também avaliaram 18 indivíduos de 15 famílias provenientes de uma região localizada no Rio Grande do Norte e todos apresentavam a mesma mutação no gene da seipina, com grande probabilidade de que essa mutação seja decorrente de um gene fundador de origem portuguesa, o que sugere a existência de uma regionalização de algumas das diferentes mutações associadas à BSCL.

As alterações metabólicas inicialmente observadas em nossas pacientes foram a hipertrigliceridemia e a resistência insulínica. Das cinco pacientes estudadas, todas apresentaram níveis elevados de triglicérides (349-3.187 mg/dl). Resistência insulínica com hiperinsulinismo foi observada em duas pacientes e diabetes melito em outras três.

Em estudo publicado por Beltrand e cols. (11), das sete crianças estudadas, seis meninos e uma menina com idade que variou de 2,4 a 13,6 anos, todos apresentaram glicemia de jejum normal, mas com níveis elevados de insulina plasmática (91,2-307,2 pmol/L). A hipertrigliceridemia foi observada nas cinco pacientes. No Brasil, outros grupos descreveram perfis metabólicos semelhantes em seus pacientes com BSCL. Figueiredo Filho e cols. (25) encontraram hipertrigliceridemia em sete dos oito pacientes avaliados com idades entre 3 meses e 19 anos. Todos apresentavam níveis baixos de HDL (19-35 mg/dl).

Na história natural da BSCL, a maioria dos pacientes evolui para dislipidemia com hipertrigliceridemia acentuada e resistência insulínica culminando no quadro de diabetes melito insulinoresistente ao longo do tempo.

O início do desequilíbrio glicêmico geralmente ocorre no início da puberdade, em torno dos 8 a 10 anos de idade, com diminuição da tolerância à glicose e concomitante aumento da resistência insulínica, proporcionalmente ao avanço da idade. A instalação do diabetes acontece frequentemente a partir dos 10 anos (3,25).

Em nossas três pacientes, houve coincidência entre a instalação do diabetes e a puberdade, época em que se desenvolve um processo temporário e fisiológico de maior resistência à insulina. Isso parece acontecer, pelo menos em parte, em decorrência da maior oxidação de gordura na puberdade que teria relação com os níveis séricos aumentados de IGF-1 associados à maior secreção de GH. 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 (26). O desequilíbrio metabólico concomitante a essas alterações fisiológicas parece ser o gatilho para o aparecimento do diabetes melito nesta faixa etária nas pacientes com BSCL.

Já a origem das dislipidemias ainda é muito discutida, mas sem dúvida baseia-se na adipogênese deficitária que restringe a capacidade de metabolismo e armazenamento lipídico dos quais o adipócito é o principal órgão efetor. Dessa forma, na BSCL, há um excesso de lipídeos circulantes que irão se depositar em outros tecidos, como musculoesquelético, miocárdio, fígado (gordura ectópica), excedendo sua capacidade oxidativa e de armazenagem, evidenciados pela intensa hipertrigliceridemia e esteatose hepática. Muitos estudos defendem a hipótese de que o acúmulo de triglicérides nessas células sensíveis à insulina interfere na sua sinalização e consequentemente na sensibilidade insulínica (27,28).

As adipocinas, hormônios peptídicos secretados pelos adipócitos, também parecem contribuir de forma fundamental para a resistência insulínica e dislipidemia. Na avaliação das nossas cinco pacientes, todas apresentaram valores de leptina abaixo do limite inferior do valor de referência utilizado. Em virtude da escassez de tecido adiposo, a hipoleptinemia está presente em praticamente todos os portadores da BSCL, independentemente de seu índice da massa corpórea (IMC), uma vez que esse índice reflete também a massa corporal magra (10,29).

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). Além dessa ação regulatória do apetite e termogênese, a leptina também atua na regulação do metabolismo de glicose (via fosfatidil inositol-3-quinase) e reduz o acúmulo de triglicérides nos hepatócitos (30) e células musculares esqueléticas, melhorando a sensibilidade à insulina, e parece modular a atividade de células beta-pancreáticas (31). A manutenção da homeostase normal dos ácidos graxos fora dos adipócitos também pode requerer a contenção da lipogênese pela leptina (32).

Portanto, é muito provável que a deficiência da leptina exerça um papel muito importante na fisiopatologia de aspectos clínicos e metabólicos presentes na BSCL, como o apetite voraz, a resistência insulínica e a hipertrigliceridemia.

A abordagem terapêutica atual resume-se ao controle das complicações crônicas comuns à BSCL. Drogas como a metformina, estatinas e fibratos podem melhorar a resistência insulínica, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia, mas não impedem a evolução para o diabetes melito, a cirrose hepática e as complicações cardiovasculares, que podem culminar em eventos fatais numa fase precoce da vida. Entretanto, muito ainda se discute quanto à segurança das drogas hipolipemiantes na infância (33-35).

Tendo em vista a importância da leptina na fisiopatologia dos principais distúrbios metabólicos encontrados na BSCL, alguns grupos analisaram a reposição de leptina humana recombinante como forma de interferir nesta evolução (11,36-39). Oral e cols. (37) observaram que a reposição da leptina recombinante por doze meses melhorou a sensibilidade à insulina, com redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada, havendo também uma redução do aporte calórico por meio de um maior controle do apetite. Neste estudo, a melhora da ação da insulina esteve associada a uma redução importante do conteúdo lipídico hepático e muscular. Beltrand e cols. (11), utilizando leptina humana recombinante por 6 meses, em sete crianças não diabéticas com BSCL, evidenciaram melhora na sensibilidade insulínica, redução dos níveis de triglicérides e do volume hepático em 30%, 63% e 20,3% dos casos, respectivamente. Chong e cols. (38) relataram que a reposição de leptina recombinante é capaz de manter os benefícios metabólicos tanto no controle glicêmico quanto na dislipidemia a longo prazo, em adultos. Por outro lado, Beltrand e cols. (39) demonstraram recentemente que alguns pacientes podem desenvolver resistência parcial ou total aos efeitos metabólicos desse tra-

tamento devido à presença de anticorpos neutralizantes direcionados à leptina recombinante.

Neste estudo, concluímos que o perfil metabólico das cinco pacientes condiz com os principais dados da literatura referentes às características da BSCL como a hipoleptinemia, hipertrigliceridemia associadas a baixos níveis de HDL e importante resistência insulínica evoluindo para diabetes melito na fase da puberdade. A del 317-588 no gene *AGPAT2* foi observada em quatro casos e a mutação p.Glu38X no gene *CAVI* foi descrita em uma paciente.

Declaração: Os autores declaram não haver conflitos de interesse neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl.* 1996;413:2-28.
2. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1954;14:193-204.
3. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *New Engl J Med.* 2004;350:1220-34.
4. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr.* 1959;48:555-74.
5. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy. *Arch Dis Child.* 1963;38:447-53.
6. Brunzell JD, Shankle SW, Bethune JE. Congenital generalized lipodystrophy and systemic cystic angiomas: the simultaneous occurrence of two unusual syndromes in a single family. *Ann Intern Med.* 1968;69:501-16.
7. Van Maldergem L, Bacq C, Mommen N, Fourneau C, Hilbert P, Gillerot Y. Total lipodystrophy, polycystic ovaries and cystic angiomas of bones (Brunzell syndrome): confirmation of a separate entity. (Abstract) *Am J Hum Genet.* 1992;51Suppl A109.
8. Haque W, Garg A, Agarwal A. Enzymatic activity of naturally occurring 1-acylglycerol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 mutants associated with congenital generalized lipodystrophy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;327:446-53.
9. Kim CA, Delepine M, Boutet E, El Mourabit H, Lay SL, Meier M, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocr Metab.* 2008;93:1129-34.
10. Jaquet D, Khallouf E, Lévy-Marchal C, Czernichow P. Extremely low values of serum leptin in children with congenital generalized lipodystrophy. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:107-9.
11. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Pediatrics.* 2007;120(2):e291-6.
12. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Clin Chim Acta.* 2009;402:1-6.
13. Zappalla FR, Gidding SS. Lipid management in children. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:171-83.
14. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1237-43.

15. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
16. Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med*. 2006;26:611-33.
17. Magré J, Delépine M, Van Maldergem L, Robert J, Maassen JA, Meier M, et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. *Diabetes*. 2003;52:1573-8.
18. Val Maldergem L, Magré J, Khallouf T, Gedde-Dahl T Jr, Delépine M, Trygstad O, et al. Genotype-phenotype relationship in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*. 2002;39:722-33.
19. Agarwal A, Ariouglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet*. 2002;31:21-3.
20. Salani B, Briatore L, Garibaldi S, Cordera R, Maggi D. Caveolin-1 Down-regulation inhibits insulin-like growth factor-I receptor signal transduction in H9C2 rat cardiomyoblasts. *Endocrinology*. 2008;149(2):461-5.
21. Payne VA, Grimsey N, Tuthill A, Virtue S, Gray SL, Dalla Nora E, et al. The lipodystrophy gene BSCL2/seipin may be essential for normal adipocyte differentiation. *Diabetes*. 2008;57(8):2055-60.
22. Gomes KB, Fernandes AP, Ferreira AC, Pardini H, Garg A, Magré J, et al. Mutations in the seipin and AGPAT2 genes clustering in consanguineous families with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy from two separate regions of Brazil. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):357-61.
23. Fu M, Kazlauskaitė R, Baracho MFP, Santos MGN, Brandão-Neto J, Villares S, et al. Mutations in Gng31g and AGPAT2 in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy and Brunzell syndrome: phenotype variability suggests important modifier effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2916-22.
24. Miranda DM, Wajchenberg BL, Calsolari MR, Aguiar MJ, Silva JMCL, Ribeiro MG, et al. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome. *Clin Endocrinol*. 2009;71: 512-7.
25. Figueiredo Filho PP, Val AC, Diamante R, Cunha CF, Norton RC, Lamounier JA, et al. Lipodistrofia generalizada congênita. *J Pediatr*. 2004;80(4):333-6.
26. Agarwal A, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2006;7:175-99.
27. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
28. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1:785-9.
29. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fat acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000:740-58.
30. Storz P, Doppler H, Wernig A, Pfizenmaier K, Muller G. Cross-talk mechanisms in the development of insulin resistance of skeletal muscle cells. *Eur J Biochem*. 1999;266:17-25.
31. Pardini VC, Victória IM, Rocha SM, Andrade DG, Rocha AM, Pieroni FB, et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipodystrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):503-8.
32. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl U. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(11-12):741-51.
33. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawat T, Berria R, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*. 2005;54:1640-8.
34. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(3):331-7.
35. de Jongh S, Lilién MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2117-21.
36. Daniels SR, Greer FR; and the Committee on Nutrition. Lipid screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
37. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*. 2002;346:570-8.
38. Chong AY, Lupsa BC, Cochran EK, Gorden P. Efficacy of leptin therapy in the different forms of human lipodystrophy. *Diabetologia*. 2010; 53:27-35.
39. Beltrand J, Lahlou N, Le Charpentier T, Sebag G, Leka S, Polak M, et al. Resistance to leptin replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL): An immunological origin. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:1083-91.