

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PPG EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DE
PARÂMETROS DA HOMEOSTASE DE ENERGIA
EM PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER**

Divair Doneda

Porto Alegre
2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PPG EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DE
PARÂMETROS DA HOMEOSTASE DE ENERGIA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER**

Tese para a obtenção do título de Doutor apresentada
à Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas.

DIVAIR DONEDA

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Porto Alegre
2013

FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

DIVAIR DONEDA

Avaliação do estado nutricional e de parâmetros da homeostase de energia em pacientes com doença de Gaucher

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Medicina: Ciências Médicas, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre, 29 abril de 2013.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado: **Doença de Gaucher: avaliação nutricional e da resistência à insulina associada aos níveis hormonais dos pacientes do sul do Brasil**, elaborado por **Divair Doneda**, como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina.

Comissão Examinadora:

Prof Dr (UFRGS) Roberto Giugliani

Profª Dr (UFRGS) Poli Mara Spritzer

Profª Dr (UFRGS) Viviani Ruffo de Oliveira

Profª Dr Ida Vanessa Doederlein Schwartz - Orientador

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mário Quintana

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas foram importantes para a realização deste trabalho. De maneira especial agradeço:

- ✓ à professora Ida V D Schwartz pelo imenso apoio que recebi em todos os momentos desta pesquisa; pelo exemplo de profissionalismo, dedicação e ética demonstrada durante nossa convivência.
- ✓ à professora Cileide C Moulin pela sua contribuição e amizade.
- ✓ à equipe do CRDG/RS pela excelente parceria.
- ✓ ao André Lopes e ao Bruno C Teixeira pela parceria na parte experimental do trabalho.
- ✓ à Priscila Mazzola pelo valioso auxílio durante às coletas.
- ✓ à Patricia e ao Jefferson do CPE, a primeira pela familiarização inicial com o método Elisa e ao segundo pelo auxílio na preparação das amostras.
- ✓ aos profissionais do SPC/HCPA que estiveram envolvidos em parte da análise das amostras.
- ✓ à colaboração dos (as) colegas do LTD e da Comgrad/Nutrição pelo apoio recebido.
- ✓ aos pacientes que concordaram em participar desta pesquisa.
- ✓ à colaboração de familiares, amigos e colegas que participaram como controles desta pesquisa.
- ✓ à FIPE/HCPA pelo apoio financeiro ao projeto.
- ✓ ao PPGCM que me ofereceu as condições para que eu concluísse mais essa etapa da vida acadêmica.
- ✓ à amiga Ana Ines Arce pela leitura dos projetos e da tese.
- ✓ ao Valter, à Dulciana, à Daniela, ao Davi e à Suzana pelo apoio técnico e emocional recebido durante a realização deste estudo.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo causado pela atividade deficiente da enzima glicocerebrosidase e subdivide-se em três tipos: tipo I (DG tipo I), que é o mais frequente e não apresenta comprometimento do sistema nervoso central; o II (DG tipo II), agudo e neuronopático; e o III (DG tipo III), subagudo e neuropático. Todos os tipos caracterizam-se pela heterogeneidade clínica, com manifestações de intensidade distintas, tais como: hepatoesplenomegalia, alterações hematológicas e dores ósseas. Alterações no metabolismo energético também são descritas. A terapia de escolha para a DG é a reposição enzimática (TRE). **OBJETIVO PRINCIPAL:** Avaliar o estado nutricional e a homeostase de energia em pacientes com DG em TRE. **MÉTODOS:** A presente tese contemplou 4 etapas: Etapa 1) Elaboração de revisão sistemática da literatura sobre aspectos nutricionais da DG tipo I. Etapa 2) Avaliação da coorte de pacientes acompanhados no Centro de Referência para DG do Rio Grande do Sul (CRDG/RS; n= 38; DG tipo I=35; DG tipo III= 3) quanto a dados relativos ao estado nutricional. Etapa 3) Avaliação do gasto energético basal por calorimetria indireta dos pacientes com DG tipo III do CRDG/RS. Etapa 4) Avaliação, por meio de estudo transversal controlado, dos níveis de grelina, leptina e adiponectina de pacientes com DG tipo I do CRDG/RS, com idade superior a 18 anos e em TRE há mais de 6 meses (n=15); os pacientes foram pareado por sexo, idade e IMC com controles hígidos. **RESULTADOS:** Etapa 1) Foram localizados 175 estudos, dos quais 28 preencheram os critérios de inclusão. Os estudos apontaram que a TRE está associada: a normalização do crescimento de crianças e adolescentes com atraso no desenvolvimento; a correção parcial do hipermetabolismo e das alterações no perfil glicêmico; e, ao aumento de peso, resistência à insulina e desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 2, em adultos. Etapa 2) Os dados antropométricos dos pacientes adultos com DG tipo I (n=31) revelaram que quatorze apresentavam sobrepeso ou obesidade grau I e todos os pacientes com idade inferior a 18 anos estavam com peso e estatura adequados. A idade dos pacientes apresentou alta correlação com o IMC e com o nível de ferritina. O IMC apresentou correlação com a ferritina e esta com o colesterol total e com o LDL-colesterol. O colesterol total apresentou correlação com o HDL, com o LDL e uma correlação negativa com a quitotriosidase. O subgrupo que iniciou o tratamento com idade superior a 18 anos (n=16) teve um aumento significativo de IMC após a TRE ($p=0,001$) e o que iniciou o tratamento antes de 16 anos (n=10) teve um

aumento significativo no escore-z para estatura e IMC ($p=0,004$ e $p= 0,032$, respectivamente). Etapa 3) Os pacientes com DG tipo III apresentaram hipermetabolismo e dois deles estavam desnutridos. Etapa 4) A mediana dos níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes não diferiu da dos controles. Os níveis de grelina e adiponectina apresentaram correlação positiva entre si e com o HDL-colesterol; e inversa com o IMC, circunferência de cintura e triglicédeos. Os níveis de leptina apresentaram correlação inversa com o LDL-colesterol e direta com o IMC, circunferência da cintura, dose de enzima, triglicédeos, insulina e HOMA-IR. Oito pacientes preenchem os critérios para síndrome metabólica, quatro dos quais estavam com resistência à insulina pelo índice HOMA-IR. **CONCLUSÕES:** Os dados da revisão sistemática indicaram que o tratamento com imiglucrase melhora os índices de crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo I o que está em consonância com os dados encontrados nesta coorte. Em relação aos pacientes avaliados, o estado nutricional classificado pelo IMC mostrou que quase metade dos pacientes com DG tipo I estava com excesso de peso e que a TRE parece contribuir para esse achado. O hipermetabolismo em pacientes com DG tipo III parece constituir-se num biomarcador da gravidade da doença. A leptina apresentou alta associação com a insulina e com o índice HOMA-IR, podendo tornar-se um biomarcador para avaliar indícios precoces de resistência à insulina em pacientes com DG. Aumento de peso, síndrome metabólica e resistência à insulina parecem ser frequentes em pacientes com DG tipo I. Estudos adicionais são necessários para investigar as associações encontradas.

Palavras-chave:

Doença de Gaucher – Estado Nutricional – Doença Lisossômica - Grelina - Leptina – Adiponectina

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gaucher disease (GD) is an inborn error of metabolism, caused by the deficient activity of the glucocerebrosidase enzyme and is divided into three types: type I, which is the most frequent and does not present neurological compromise; type II, which is acute and neuronopathic; and type III, which is subacute and neuronopathic. All types are characterized by clinical heterogeneity and symptomatic manifestations of varied intensity, such as hepatosplenomegaly, hematologic dysfunction, bone pain; energy homeostasis dysfunction is also present. The choice therapy for GD is enzyme replacement therapy (ERT). **OBJECTIVE.** To assess the nutritional status and the energy homeostasis in patients affected by Gaucher Disease under enzyme replacement therapy. **METHODS.** This present study is composed of 4 stages. Stage 1) Systematic literature review on GD type I nutritional aspects. Stage 2) Assessment of data revolving around nutritional status of the patients cohort followed at the GD Reference Center in Rio Grande do Sul (CRDG/RS; n= 38; GD type I=35; GD type III= 3. Stage 3) Assessment of basal energetic expenditure by indirect calorimetry in GD type III patients at CRDG/RS. Stage 4) Assessment, by means of controlled transversal study, of ghrelin, leptin and adiponectin levels in GD- I patients, age over 18 yo and under ERT for at least 6 months (n=15); the patients were pair matched with healthy controls for sex, age and BMI. **RESULTS:** Stage 1) 175 studies were found, of which 28 met the inclusion criteria. These studies have shown ERT is associated to: growth normalization in children and teenagers with delayed development; partial correction of hypermetabolism and glycemic profile dysfunctions; and increase in weight as well as insulin resistance and development of Diabetes mellitus type 2 in adults. Stage 2) The anthropometric data of adult patients with GD type I (n=31) pointed out fourteen showed overweight or obesity level 1, and all patients aged under 18yo showed adequate weight and height. The patient's age showed high correlation with BMI and ferritin levels. BMI presented correlation with ferritin and the latter with total cholesterol and LDL- cholesterol. Total cholesterol showed correlation with HDL, with LDL and negative correlation with chitotriosidase. The subgroup comprising those who were over 18 years of age (n=16) at the beginning of treatment had a significant increase in BMI after ERT ($p=0,001$) and those beginning treatment under the age of 16 showed (n=10) significant increase in the z-score for

height and BMI ($p=0,004$ and $p= 0,032$, respectively). Stage 3) GD type III patients showed hypermetabolism and two of them (2/3) were malnourished. Stage 4) The median of ghrelin, leptin and adiponectin levels of patients did not differ from that of the controls. The ghrelin and adiponectin levels presented positive correlation between themselves, with HDL-cholesterol, and inverse correlation with BMI, waist circumference, and triglycerides. The leptin levels presented inverse correlation with LDL-cholesterol and direct correlation with BMI, waist circumference, enzyme dose, triglycerides, insulin, and HOMA-IR. Eight patients (n=15) met the criteria for metabolic syndrome, four of which had insulin resistance, as measured by the HOMA-IR index.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: Data from the systematic review showed the treatment with imiglucerase improves growth in children and adolescents with GD type I, this meets the findings in this cohort. In relation to the patients assessed, the nutritional status measured by BMI showed that almost half of the GD type I patients were overweight and that ERT seems to contribute to this finding. Hypermetabolism in GD type III patients seems to be a biomarker of the severity of this disease. Leptin presented high association with insulin and with the HOMA-IR index, and may eventually become a biomarker to evaluate early evidence of insulin resistance in GD patients. Weight increase, metabolic syndrome and insulin resistance seem to be frequent in GD type I patients. Further research is necessary to investigate the findings herein researched.

Keywords: Gaucher Disease – Nutritional Status – Ghrelin – Leptin – Adiponectin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Rota metabólica dos glicosfingolipídeos	18
Figura 2	Possíveis rotas envolvidas na fisiopatogênese da DG	19
Figura 3	Algoritmo de diagnóstico para a doença de Gaucher	21
Figura 4	Manifestações clínicas da doença de Gaucher tipo I	22
Figura 5	Agrupamento das doenças metabólicas	31
Figura 6	Funções fisiológicas dos produtos de secreção de tecido adiposo	32
Figura 7	As mudanças decorrentes da infiltração de macrófagos na obesidade	33
Figura 8	Aterosclerose	35
Figura 9	Representação esquemática da homeostase glicêmica	37
Figura 10	Mecanismos envolvidos na resistência à insulina	38
Figura 11	Leptina: mecanismos	42
Figura 12	Doenças decorrentes da hipo-adiponectinemia	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Efeitos da grelina em diferentes células, tecidos e órgãos	40
Tabela 2	Ações metabólicas do GH e do IGF1	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRDG/RS	Centro de Referência Estadual de Diagnóstico e Acompanhamento de Pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul
DG	Doença de Gaucher
DG-I	Doença de Gaucher tipo I
DG-III	Doença de Gaucher tipo III
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
ERT	Enzyme replacement therapy
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-colesterol	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostatic model assessment insulin resistance
HOMA- β	Homeostatic model assessment <i>beta</i> -cell function
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-colesterol	Lipoproteína de baixa densidade
QUICKI	Quantitative insulin-sensitivity check index
RS	Rio Grande do Sul
SES	Secretaria Estadual da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
T2DM	Diabetes mellitus tipo 2
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
WHO	World Health Organization
Yo	Years old

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	DOENÇA DE GAUCHER.....	17
2.1.1	Epidemiologia.....	19
2.1.2	Diagnóstico.....	20
2.1.3	Manifestações clínicas.....	21
2.1.4	Tratamento.....	22
2.1.5	Centro de Referência para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul	24
2.2	DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO.....	25
2.2.1	Revisão da literatura e considerações sobre os estudos.....	25
2.2.2	Alterações metabólicas apresentadas pelos pacientes com DG tipo I.....	26
2.2.3	Doença de Gaucher Tipo III.....	28
2.3	HOMEOSTASE DE ENERGIA.....	30
2.3.1	Obesidade.....	30
2.3.2	Tecido adiposo.....	31
2.3.3	Síndrome metabólica e resistência à insulina	34
2.3.4	Hormônios envolvidos no metabolismo energético	37
2.3.4.1	Grelina	39
2.3.4.2	Leptina	41
2.3.4.3	Adiponectina	42
2.3.4.4	Hormônio do crescimento e IGF1	44
2.4	QUESTÕES DE PESQUISA.....	45
2.5	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	46
3	OBJETIVOS.....	48
3.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS.....	48
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	49
4	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO.....	50
5	ARTIGOS.....	57
5.1	Artigo 1: Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review.....	58
5.2	Artigo 2: Avaliação nutricional de uma coorte de pacientes com doença de Gaucher tipo I	80

5.3.1	Artigo 3 inglês: Gaucher disease type I: evaluation of parameters of energy homeostasis in a sample of patients on enzyme replacement therapy.....	94
5.3.2	Artigo 3 português: Doença de Gaucher tipo I: avaliação de parâmetros da homeostase de energia em uma amostra de pacientes em terapia de reposição enzimática	116
5.4.1	Artigo 4: Assessment of basal metabolic rate and nutritional status in patients with Gaucher disease type III.....	137
6	CONCLUSÕES	151
6.1	CONCLUSÃO POR OBJETIVOS	151
6.2	CONSIDERAÇÕES FINAIS	155
6.2.1	Dificuldades encontradas	155
6.2.2	Perspectivas	157
7	APÊNDICES	
7.1	ESCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA DE GAUCHER Zimran.....	158
7.2	ESCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA DE GAUCHER DS3.....	159
7.3	ESCORE DE GRAVIDADE DA DOENÇA DE GAUCHER-III Davies.....	160
8	ANEXOS	
8.1	CÓPIA DA APROVAÇÃO DO PROJETO.....	161
8.2	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Pacientes.....	162
8.3	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Controles.....	165
8.4	FOLHA DE SUBMISSÃO ARTIGO 1 NUTRITION & METABOLISM	168
8.5	FOLHA COM O ACEITE DO ARTIGO 1	169
8.6	FOLHA DE SUBMISSÃO ARTIGO 4 JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE (JIMD)	170
8.7	ARTIGO PUBLICADO NO JOURNAL OF INHERITED METABOLIC DISEASE JIMD COMO COAUTORA.....	171

1 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é uma doença monogênica rara, que pode causar danos em diversos órgãos e sistemas e, também, afetar o metabolismo dos pacientes. Durante muito tempo, os pacientes receberam apenas cuidados paliativos, pois não havia um tratamento específico para a doença. No início da década de 90, surgiu uma estratégia terapêutica que modificou a sua história: a terapia de reposição enzimática (TRE).

A escolha da DG para este estudo baseou-se no seguinte: 1) é a mais prevalente no grupo das doenças lisossômicas. Também existem aspectos relativos à sua fisiopatogênese e história natural que permanecem desconhecidos ou pouco documentados no Brasil e no resto do mundo especialmente do ponto de vista metabólico; 2) em termos econômicos, o impacto da doença no SUS é considerável por ter um tratamento de alto custo. A alta eficácia da TRE na prevenção de morbidades debilitantes justifica a sua inclusão no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; 3) apesar de todo o esforço que o SUS faz para tratar esta doença, o tratamento-padrão ainda apresenta algumas falhas ou inconveniências em relação à eficácia (evidências recentes sugerem que, mesmo com tratamento-padrão adequado, pacientes com DG tipo I podem apresentar predisposição ao desenvolvimento de outras morbidades); 4) novas formas e processos de tratamento para a doença estão sendo pesquisados.

A heterogeneidade clínica da doença, aliada à necessidade de tratamento contínuo e de alto custo, torna necessário o acompanhamento sistemático dos pacientes, preferencialmente em centros especializados que possuam uma equipe multidisciplinar de atendimento, como o Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul – Brasil (CRDG/RS). A existência de poucos estudos de seguimento das populações brasileiras com doença de Gaucher acaba por prejudicar a avaliação do impacto global do seu tratamento para a saúde pública. Conseqüentemente, as pesquisas sobre o metabolismo desses pacientes podem contribuir para aprofundar o conhecimento da fisiopatogênese da doença, otimizando os esquemas terapêuticos e prevenindo outras comorbidades.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA DE GAUCHER

A DG é uma doença genética autossômica recessiva e é a mais comum das doenças lisossômicas (Figura 1). A doença resulta de mutações no gene que codifica a enzima β -glicosidase ácida (também denominada glicocerebrosidase) situado no cromossomo 1q21.31 (gene *GBA*) (HRUSKA et al., 2007). A falta ou a baixa atividade dessa enzima conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato, o glicocerebrosídeo, que causa as manifestações clínicas da doença - Figura 2 (FUTERMAN, 2007).

Os pacientes com DG podem apresentar muita variação quanto ao seu fenótipo (ZIMRAN, 2011), e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, aos substratos e ao metabolismo de cada indivíduo, sendo que alguns desses fatores ainda não estão bem elucidados. Um casal heterozigoto para a mutação patogênica tem 25% de chance, em cada gravidez, de ter um filho afetado.

A literatura médica descreve três tipos de DG: o tipo I, conhecido também como não-neuropático, que é o mais comum e caracterizado pelo quadro visceral e hematológico e pela ausência de comprometimento neurológico; o tipo II, ou forma neuropática aguda, no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante e grave; os pacientes com esse tipo de doença têm uma expectativa de vida muito curta e morrem ainda na primeira infância, geralmente antes dos três anos de idade; e o tipo III, ou forma neuropática subaguda, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave. (GRABOWSKI, 2004; ZIMRAN, 2011).

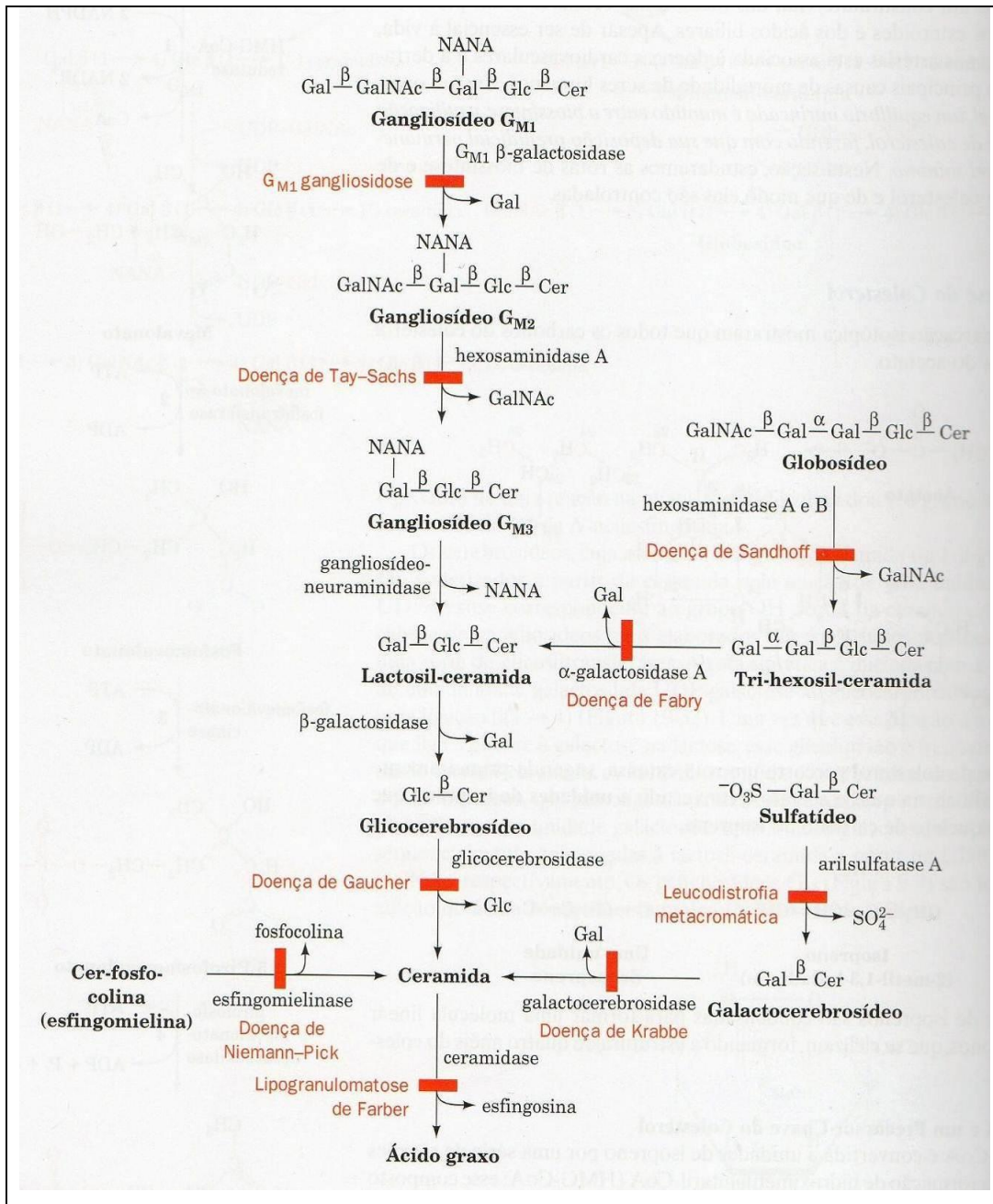


Figura 1 Rota metabólica dos glicoesfingolipídios.

Fonte: VOET et al., 2002:

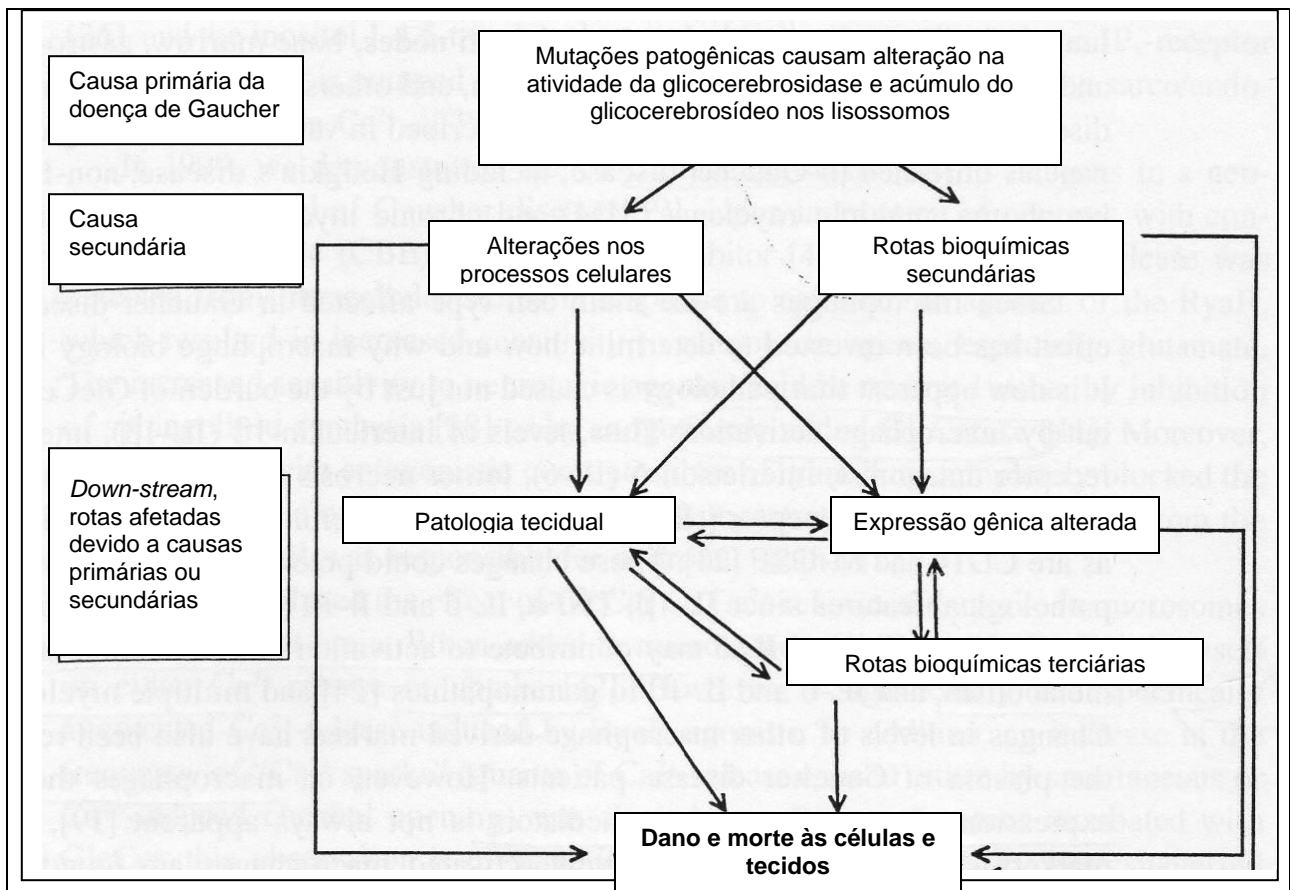


Figura 2 Possíveis rotas envolvidas na fisiopatogênese da doença de Gaucher.

Fonte: FUTERMAN, 2007

2.1.1 Epidemiologia

A DG tem uma baixa incidência mundial, encontrando-se no grupo das enfermidades raras ou pouco frequentes (inferior a cinco casos por 10.000 habitantes). Estima-se uma prevalência mundial de 1 em 50.000 – 100.000 e, entre os descendentes de judeus Ashkenazi é de aproximadamente 1 para em 850 pessoas (MISTRY et al., 2011). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, são 610 pacientes em tratamento com TRE. No Rio Grande do Sul, no CRDG são acompanhados 38 pacientes, três deles com DG tipo III.

2.1.2 Diagnóstico

A situação clínica que pode indicar a possibilidade de um diagnóstico de DG encontra-se descrita no algoritmo da Figura 3. O diagnóstico da DG é feito através da demonstração da redução da atividade da enzima β -glicocerebrosidase em células nucleadas (CHARROW et al., 1998). A medida da atividade da enzima nos leucócitos do sangue ou em fibroblastos encontra-se de 10 a 30% abaixo do normal nos pacientes com a doença de tipo I (FOST et al., 2003). A limitação desse método é que ele não consegue distinguir os tipos de doença, nem a gravidade da mesma. O teste molecular analisa as mutações e confirma o diagnóstico trazendo informações adicionais, já que algumas das mutações estão relacionadas à gravidade da doença (HRUSKA, LAMARCA, SIDRANSKY 2007).

Existem outros métodos que não confirmam a doença, mas podem sugerir a mesma, tais como:

- **Análise citológica:** analisa a morfologia das células dos tecidos afetados, por exemplo, fígado, baço, medula óssea, pele, etc. As células de Gaucher (monócitos transformados) são espumosas, de forma arredondada ou ovalada, com o núcleo geralmente único, situado em posição excêntrica (FUTERMAN 2007).
- **Medida da atividade da quitotriosidase:** a quitotriosidase é uma enzima secretada por macrófagos ativados que se encontra elevada na doença de Gaucher e menos intensamente em outras doenças lisossômicas. Essa enzima também pode ser utilizada para avaliação da resposta terapêutica, pois sua atividade diminui com o tratamento (HOLLAK, AERTS 2007).

A identificação de um erro inato do metabolismo, mesmo em doenças com quadros muito graves e sem tratamento disponível (como é o caso da doença de Gaucher tipo II), é importante para aconselhamento genético e para tornar possível o diagnóstico pré-natal em uma futura

gestação. No caso de doenças com tratamento disponível, o diagnóstico precoce permite a introdução da terapia adequada, antes que os possíveis danos possam se instalar. Na doença de Gaucher tipo I e III, a TRE evita, minimiza ou posterga as organomegalias, o dano ósseo, problemas hematológicos e outras manifestações clínicas (ZIMRAN, BEMBI, PASTORES 2007).

Diagnosis in individuals of non-Ashkenazi Jewish origin

Gaucher disease ~1: 40,000-100,000: Hematologic malignancies ~40:100,000

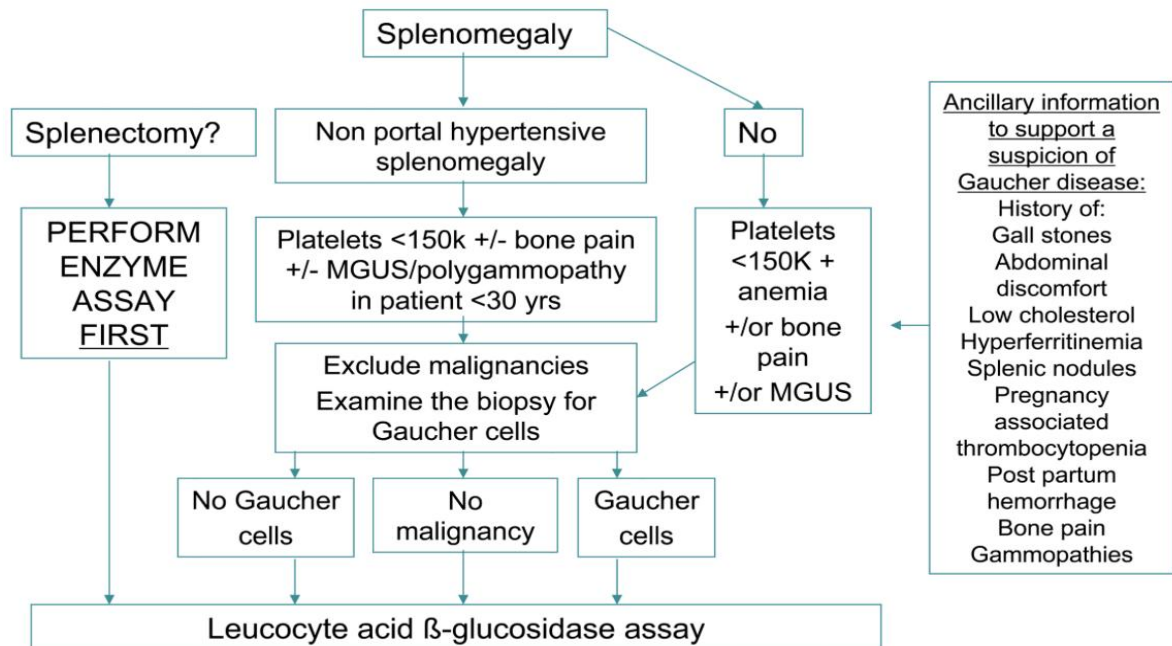


Figura 3 Algoritmo de diagnóstico para a doença de Gaucher em indivíduos não descendentes de judeus Ashkenazi.

In: MISTRY et al., 2011.

2.1.3 Manifestações clínicas

A DG caracteriza-se pela heterogeneidade clínica (Figura 4). Alguns pacientes com DG apresentam poucos sintomas; outros têm uma clínica mais grave (ZIMRAN 2011). As manifestações clínicas dos pacientes com DG tipo I, sem tratamento, incluem esplenomegalia, hepatomegalia, alterações hematológicas (anemia e trombocitopenia), manifestações ósseas (dor

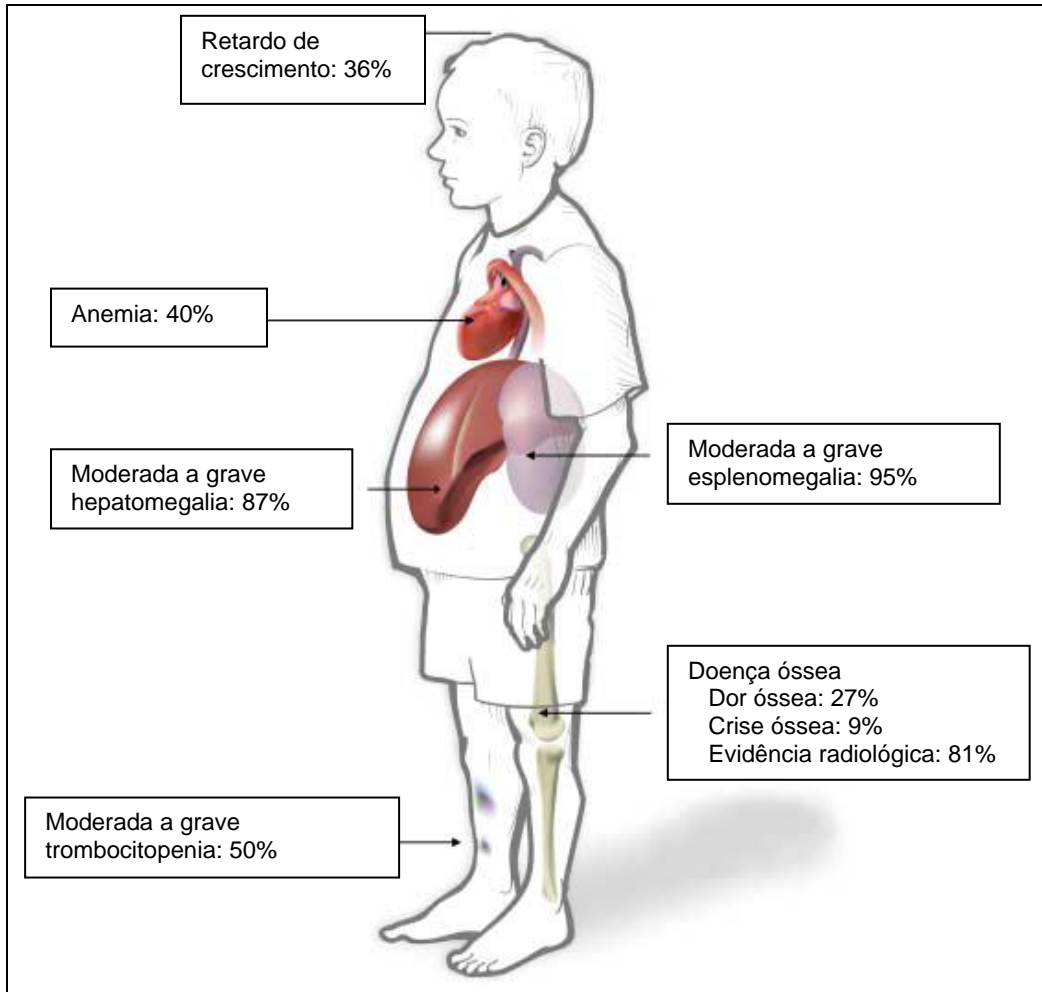


Figura 4 Manifestações clínicas da doença de Gaucher tipo I encontradas em uma amostra de pacientes menores de 18 anos, sem tratamento (n=887)

Fonte: KAPLAN et al., 2006

óssea, osteopenia, osteoporose e necrose avascular, entre outras) e retardo de crescimento (KAPLAN et al., 2006; MISTRY et al., 2011). Também tem sido descrito hiperferritinemia persistente mesmo com TRE (STEIN et al., 2010) e um perfil lipídico diferenciado (STEN et al., 2011). Os pacientes com DG tipo III podem apresentar as mesmas manifestações que os de tipo I acrescidos de sintomas neurológicos, os quais são vagarosamente progressivos e aparecem mais tardiamente do que os sintomas nos pacientes do tipo II da doença. Os pacientes com DG tipo III

apresentam um fenótipo heterogêneo com graduações diferenciadas de envolvimento visceral, ósseo e neurológico (ZIMRAN, 2011).

2.1.4 Tratamento

Durante muitos anos, a doença de Gaucher foi contornada com o tratamento sintomático e com medidas paliativas, tais como a esplenectomia utilizada para atenuar o atraso no crescimento, as citopenias e a compressão abdominal. O transplante de medula óssea também foi utilizado na tentativa de cura da doença. Atualmente, o tratamento de escolha para a DG é a TRE, disponível a partir da década de 90. Inicialmente (1991) a enzima utilizada para o tratamento dos pacientes com DG era proveniente de células da placenta humana – alglucerase (Ceredase; Genzyme Corp). Após a comprovação da eficácia do tratamento enzimático, o laboratório produtor da enzima voltou-se à pesquisa de alternativas para a produção da enzima e, em 1994, a enzima imiglucerase (Cerezyme; Genzyme Corp) passou a ser produzida de forma sintética, através da técnica de DNA recombinante, o que permitiu sua maior distribuição. Atualmente, existem três enzimas produzidas pela técnica de DNA recombinante: a imiglucerase, desenvolvida a partir de células dos ovários de hamster chinês; a taliglucerase alfa (Protalix Biotherapeutics), a partir de células de cenoura e a velaglucerase alfa (Shire Human Genetics Therapies), a partir de células da pele humana (ZIMRAN, 2011).

A TRE tem contribuído para melhorar o quadro clínico dos pacientes, entretanto, a quantidade de enzima necessária para garantir a reversão dos sintomas ainda é controversa e é desconhecido se doses maiores aumentam a sua eficácia (ELSTEIN, ZIMRAN, 2009; DONEDA et al. 2013), embora alguns autores coloquem que o efeito é dose-dependente, que doses maiores contribuem para atingir o alvo terapêutico mais rapidamente (GRABOWSKI et al., 2009). Além

disso, a resposta à TRE é distinta de acordo com os tipos da DG, sendo que os pacientes do tipo I são os que melhor respondem ao tratamento. Sendo assim, é muito importante haver um monitoramento sistemático dos pacientes para encontrar a menor dose eficaz para cada um deles. Além do tratamento enzimático, alguns pacientes com os parâmetros clínicos estabilizados têm utilizado a terapia de redução de substrato (TRS) com o miglustate, medicação oral.

A TRE utilizada nos pacientes da doença de Gaucher é um tratamento de alto custo (de 100 a 500 mil reais/ano por paciente). No Brasil, esse tratamento é custeado pelos governos Federal e Estadual. O tratamento deve ser administrado mediante infusões do medicamento a cada quatorze dias, sob a supervisão de um profissional da saúde treinado (médico, enfermeiro, etc.). No manejo da medicação, principalmente em locais que atendem a diversos pacientes, é importante a presença de um farmacêutico para o monitoramento da adequação e fracionamento das doses.

2.1.5 O Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul – CRDG

O CRDG foi criado em julho de 2003 com o objetivo de centralizar o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento do pacientes com DG do Estado. Ele integra o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e atua em parceria com a Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (HCPA – SES/RS) (KRUG et al., 2009). O CRDG conta com equipe multidisciplinar para atender integralmente os pacientes. Alguns desses pacientes fazem a TRE no próprio HCPA, e outros em serviços de saúde de suas cidades, ou ainda, em suas próprias residências, porém sempre monitorados por profissionais capacitados à

administração desse medicamento. O acompanhamento clínico de todos os pacientes (n=38) é realizado no ambulatório de Genética do HCPA.

2.2 DOENÇA DE GAUCHER E NUTRIÇÃO

2.2.1 Revisão da literatura e considerações sobre os estudos

Foi realizada uma busca sistemática no *Pubmed* e *Scielo.br* para localizar estudos que tratassem de aspectos nutricionais dos pacientes com DG. Utilizou-se como limite: a) para o tipo de estudo: série de casos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises; e, b) para desfechos de interesse: crescimento e desenvolvimento, peso, estatura, desnutrição, eutrofia, sobrepeso, obesidade, metabolismo basal, hipermetabolismo, resistência à insulina e diabetes. O resultado dessa busca encontra-se no artigo 1 (página 58). A maioria dos estudos encontrados não era específica sobre o estado nutricional e DG, entretanto, diversos estudos tangenciaram essa temática.

Os artigos encontrados e que preencheram os critérios de inclusão foram agrupados em três eixos temáticos: a) desenvolvimento de crianças e adolescentes no período pré e pós-terapia de reposição enzimática; b) alterações metabólicas que permaneceram durante a TRE; e, c) alterações no estado nutricional advindas do tratamento.

Os principais resultados encontrados são os seguintes:

- a) antes do início da TRE, crianças e adolescentes apresentaram déficit de peso e estatura para a idade; a TRE tende a normalizar o crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo I. Também se observou pelos estudos analisados que ainda permaneciam dúvidas em relação à quantidade de enzima necessária ao seu adequado desenvolvimento.

- b) os estudos que avaliaram o metabolismo energético de pacientes constataram que a doença provoca hipermetabolismo e algumas alterações no perfil glicêmico dos pacientes, problemas parcialmente corrigidos com a TRE.
- c) em adultos, a TRE parece estar associada ao aumento de peso, a resistência à insulina e ao desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

2.2.2 Alterações no crescimento e no metabolismo apresentadas pelos pacientes adultos com doença de Gaucher tipo I

Os estudos indicaram que antes do início da TRE, crianças e adolescentes apresentaram déficit de peso e estatura para a idade; a TRE tende a normalizar o crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo I. Os dados de crescimento de crianças e adolescentes acompanhados no CRDG/RS foram avaliados no artigo 2 (página 80).

O gasto energético basal (GEB) dos pacientes com DG foi avaliado por meio de calorimetria indireta por alguns pesquisadores. O primeiro desses estudos foi realizado por Barton et al. (1989), que realizaram avaliação do GEB em 25 pacientes com DG tipo I não tratados e 92 controles saudáveis. O GEB de pacientes e controles foi comparado à equação preditiva de Harris-Benedict (1919). O GEB dos controles foi 5% e o dos pacientes 44% maior do que o previsto pela referida equação (BARTON et al., 1989). O segundo estudo, foi realizado por Corssmit et al. (1995) que realizaram a avaliação do GEB em 7 pacientes adultos com DG tipo I não tratados e 7 controles saudáveis: os pacientes apresentaram GEB aproximadamente 24% maior do que os controles (CORSSMIT et al., 1995). No terceiro trabalho, Hollak et al (1997) deram seguimento ao trabalho realizado por Corssmit (1995), reavaliando o GEB dos sete pacientes após 6 meses de tratamento com alglucerase. Comparando o GEB medido dos pacientes com o calculado pela equação de Harris-Benedict, no período pré tratamento, ele foi

29% maior do que o previsto e após 6 meses de tratamento ele permaneceu 20% maior (HOLLAK et al., 1997). Por último, em um estudo realizado com pacientes brasileiros, cuja média de tempo de TRE com imiglucerase era de 5 anos (n=12), constatou-se que eles apresentavam GEB 27% maior do que os seus controles hígidos (DONEDA et al., 2011).

Os pacientes com DG tipo I encontravam-se com a glicemia alterada (CORSSMIT et al., 1995; HOLLAK et al., 1997). Também foram encontradas as seguintes alterações em pacientes com DG, em TRE, em relação aos seus controles: níveis mais baixos de adiponectina no plasma (LANGEVELD et al., 2007a), níveis mais elevados de glicosilceramida nos pacientes do que nos controles em estado basal (LANGEVELD et al., 2008b; GROENER et al., 2008), normalização parcial dos níveis de glicosilceramida nos pacientes após 72 meses de tratamento (GROENER et al., 2008), níveis maiores de glicose e insulina após sobrecarga e de triglicerídeos e ácidos graxos (UCAR et al., 2009) e maior concentração do gangliosídeo GM3 no plasma (GHAUHARALI- VAN DER VLUGT et al., 2008; LANGEVELD et al., 2008b). Essas alterações indicaram que, embora o tratamento seja muito eficiente na resolução de algumas manifestações da doença, em determinadas alterações metabólicas ele não está atuando com a mesma eficiência. Provavelmente, as consequências desses problemas metabólicos não adequadamente resolvidos se manifestem no futuro durante o período de seguimento desses pacientes e, então, ficarão mais claros os mecanismos da doença.

Alguns estudos também relatam o aumento de peso dos pacientes com DG tipo I em tratamento. Estudo realizado por Hollak et al. (1997) comparando dados pré e pós-TRE em 7 pacientes adultos constatou que, após 6 meses de tratamento ocorreu, aumento de peso em 6 pacientes -média de 1,7kg (HOLLAK et al., 1997). Langeveld et al. (2008a) relataram alterações no estado nutricional de pacientes adultos em TRE. O estudo contemplou o acompanhamento de 42 pacientes, 35 em TRE e investigou a relação da TRE com ganho de peso, resistência à insulina

e DM2. Antes da TRE não havia nenhum caso de DM2, a mediana de IMC era de 23 kg/m² e a prevalência de sobrepeso de 16%. Com a TRE, a mediana de IMC passou para 26 kg/m², a prevalência de DM2 passou para 8%, a resistência à insulina para 6% e o sobrepeso para 56%. Os não tratados (n=7) apresentaram inicialmente 14% de sobrepeso e após 8 anos 57% e nenhum caso de resistência à insulina ou de DM2 (LANGEVELD et al., 2008).

Uma pesquisa realizada na Holanda demonstrou que os pacientes com DG não apresentam hipertireoidismo (LANGEVELD et al., 2007b). Em contrapartida, foram encontrados altos níveis de citocinas em pesquisa realizada em uma histoquímica realizada no baço de um paciente em TRE (BOVEN et al., 2004) e alterações nos níveis hormonais de adiponectina e de insulina (LANGEVELD et al., 2007a; UCAR et al., 2009).

As causas das alterações na homeostase de energia dos pacientes com DG ainda não estão claras. Como a doença é rara, o número dos pacientes avaliado na maioria das pesquisas é pequeno e o tratamento relativamente recente, acredita-se que mais estudos sejam necessários para avaliar possíveis doenças crônicas associadas a TRE. Mais pesquisas nesta área provavelmente responderão as questões ainda não compreendidas e contribuirão para o manejo das anormalidades evitando, assim, possíveis comorbidades. Os dados de estado nutricional desta coorte de pacientes com DG tipo I encontram-se no artigo 2 (página 80) e os referentes a parâmetros da homeostase de energia no artigo 3 (página 94).

2.2.3 Doença de Gaucher tipo III

A DG tipo III caracteriza-se, além do comprometimento neurológico, por manifestações sintomáticas e de intensidade distintas, tal como na de tipo I (Artigo 4, página 137). Essas manifestações podem ser minimizadas com a terapia de reposição enzimática (TRE), contudo essa terapia não é eficaz nos problemas neurológicos, pois a enzima não atravessa a

barreira hematoencefálica (COX-BRINKMAN et al., 2008, VELLODI et al., 2009; VAIRO et al. 2013). Alguns estudos relatam que a esplenectomia total tem um efeito adverso no resultado neurológico (DAVIES et al., 2007). Como a doença é mais rara do que a de tipo I (aproximadamente 5% dos casos de DG), existem poucos pacientes analisados e muitas lacunas sobre a sua evolução, principalmente no que se relaciona ao estado nutricional e ao metabolismo energético basal (GEB).

Foram identificados quatro estudos que avaliaram, entre outros parâmetros, o crescimento de crianças e adolescentes com DG tipo III. Em um deles, a avaliação era conjunta com pacientes de tipo I e constatou-se que os três pacientes com DG tipo III apresentaram um expressivo *catch-up* na estatura e dois no peso após 12 meses de TRE (BEMBI et al., 1994). No segundo estudo, os autores relatam que as crianças normalizaram o crescimento com a TRE (ERIKSON et al., 1995). O terceiro estudo apresenta resultados obtidos com oito pacientes, cinco crianças, após 28 meses de TRE com alglucerase. Em relação à dinâmica de crescimento, observou-se que as três crianças não esplenectomizadas apresentaram melhores índices do que as outras duas; a melhoria do peso foi menos pronunciada, provavelmente em decorrência das megalias e da ascite presentes no momento inicial (TYLKI-SZYMANSKA, CZARTORYSKA, 1999). O quarto estudo apresenta os resultados para peso e estatura dos pacientes com DG tipo III, e de acordo com os autores, os pacientes que responderam à TRE apresentaram crescimento normal ou acelerado no período avaliado (ALTARESCU et al., 2001). Esses estudos indicam que ocorreram melhorias, no período avaliado, em relação às megalias, aos exames hematológicos e ao crescimento, similares aos encontrados em pacientes de tipo I. No entanto, não foram localizados estudos que esclarecessem se as melhorias dos índices de peso e estatura observados ao início do tratamento permaneceram no transcorrer do tempo, e se esses pacientes atingiram patamares adequados para IMC e estatura ao término do período de crescimento.

Não se encontrou na literatura relatos de avaliação de gasto energético basal em pacientes com DG tipo III. Dados de pesquisa realizada neste CRDG revelaram que os três pacientes acompanhados no centro apresentaram hipermetabolismo energético, independente de estarem ou não em TRE. Enquanto dois pacientes apresentaram um percentual de GEB de 15% acima do estimado, o outro apresentou 70% acima, um hipermetabolismo muito expressivo (DONEDA, 2010). Um dos pacientes que apresentou um GEB de 15% mais do que o estimado num primeiro momento (6 meses sem tratamento), ao repetir a avaliação 38 meses após a interrupção da TRE, apresentou um GEB de 50% maior do que o estimado. Os dados do estado nutricional e do metabolismo desses pacientes encontram-se no artigo 4 (página 137).

2.3 HOMEOSTASE DE ENERGIA

2.3.1 Obesidade

A prevalência da obesidade está aumentando na população em geral (WHO, 2002), constituindo-se em um sério problema de saúde pública, pois uma de suas consequências refere-se à diminuição da expectativa de vida (ADAMCZAK, WIECEK 2013) e há relatos de que os pacientes com DG tipo I em TRE apresentam uma predisposição maior ao aumento de peso do que a população em geral (HOLLAK et al., 1997; LANGEVELD et al., 2008).

A obesidade está associada a problemas adicionais de saúde incluindo o aumento do risco de resistência à insulina, DM2, esteatose hepática, aterosclerose, desordens degenerativas, doenças de vias aéreas e alguns tipos de câncer (Figura 5). A tríade obesidade, resistência à insulina e DM2 está associada com inflamação crônica caracterizada pela produção anormal de

citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α ; HOTAMISLIGIL 2006). Na gênese da obesidade, encontram-se alguns hormônios que desempenham importante papel no controle do peso corporal. Entre esses, destaca-se um peptídeo gástrico, a grelina, que atua na regulação da fome e da saciedade (STENGEL, TACHÉ 2012) e hormônios produzidos no tecido adiposo (GALIC, OAKHILL, STEINBERG 2010).

Os estudos relacionados à fisiopatologia da obesidade descobriram que o tecido adiposo, além de armazenamento de energia, também desempenha um importante papel na homeostase corporal dos ácidos graxos exercendo funções endócrina, parácrina e autócrina. Destacam-se, entre os hormônios produzidos, a adiponectina e a leptina (ADAMCZAK, WIECEK 2013).

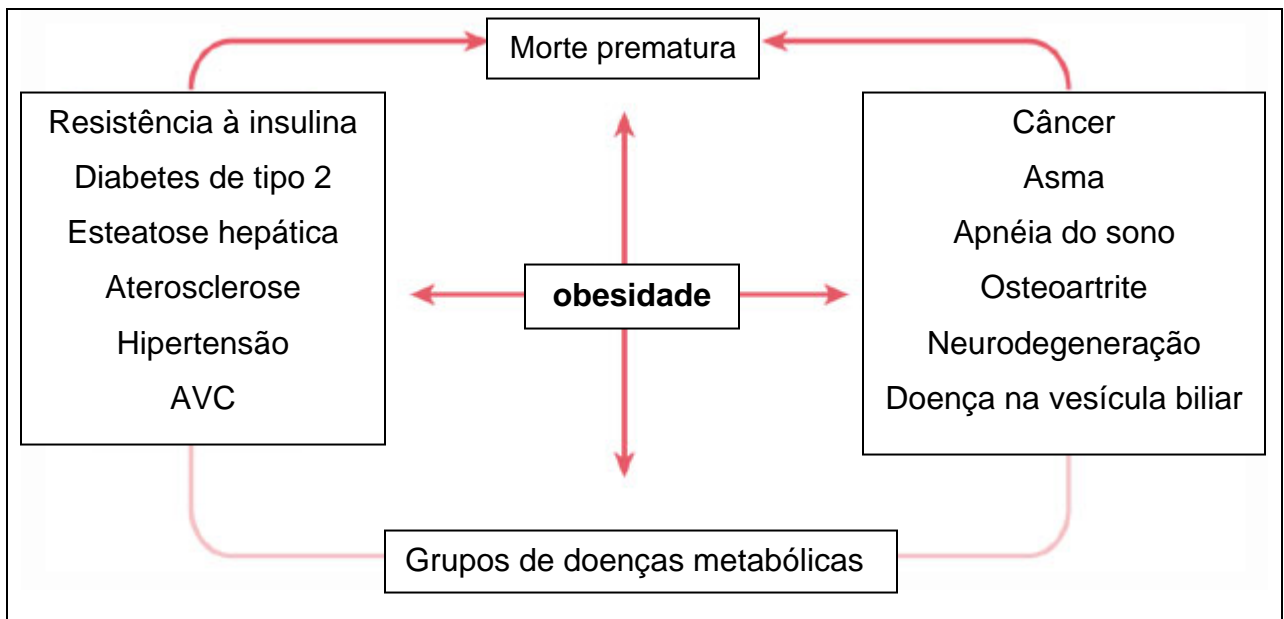


Figura 5 Agrupamento das doenças metabólicas

Fonte: Adaptado de HOTAMISLIGIL 2006.

2.3.2 Tecido adiposo

O tecido adiposo e os macrófagos residentes são responsáveis pela secreção de proteínas sinalizadoras, as adipocinas, que exercem um importante papel endócrino (GALIC,

OAKHILL, STEINBERG 2009). Essa descoberta alterou a visão tradicional que atribuía ao tecido adiposo apenas a função de armazenamento de energia. O aumento nos níveis das adipocinas, com exceção da adiponectina, está relacionado ao risco aumentado de desenvolvimento de doenças como a aterosclerose, hipertensão, disfunção cardíaca, inflamação, DM2; em contrapartida, o aumento dos níveis de adiponectina tem um efeito protetor em relação a essas mesmas doenças (ADAMCZAK, WIECEK 2013). A Figura 6 mostra as funções fisiológicas dos produtos de secreção de tecido adiposo.

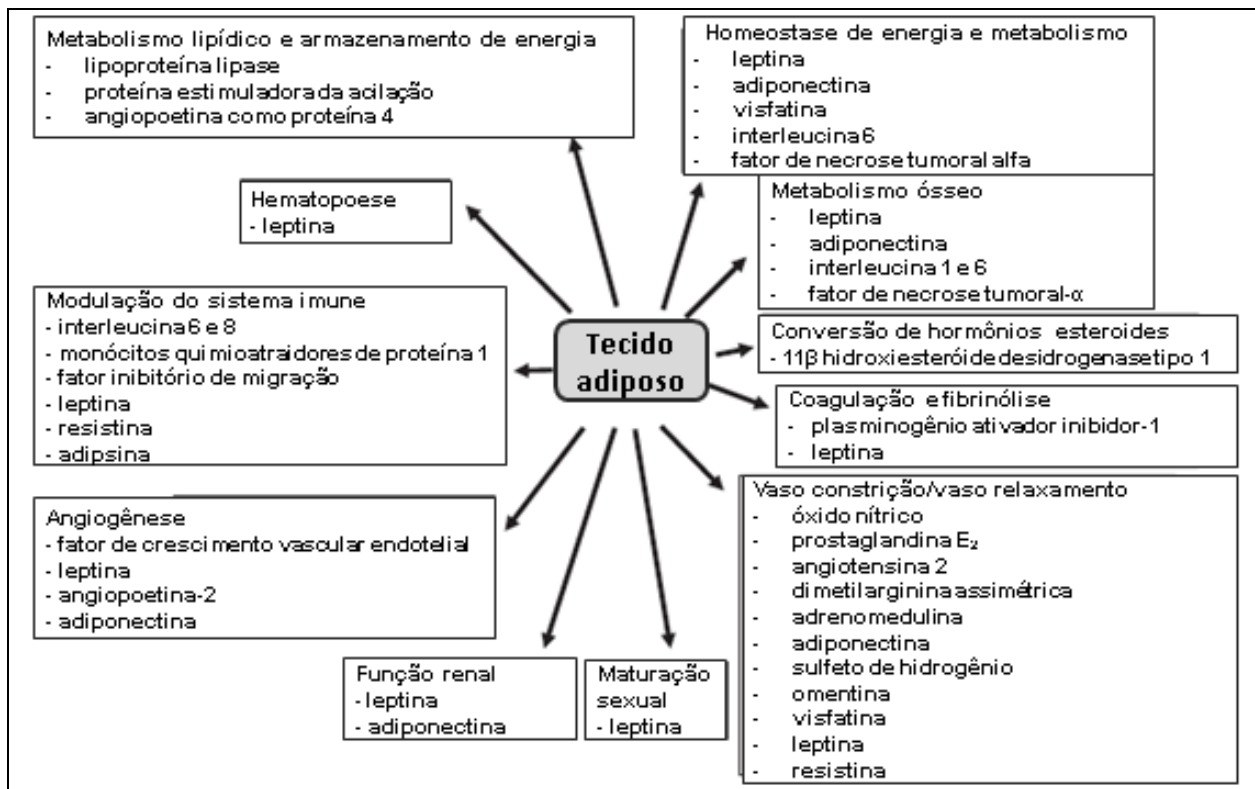


Figura 6 Funções fisiológicas dos produtos de secreção de tecido adiposo.

Fonte: ADAMCZAK, WIECEK, 2013

O aumento do tecido adiposo tem sido associado com uma resposta inflamatória crônica caracterizada pela produção de adipocinas e aumento dos bio-marcadores da inflamação como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), entre outros (GALIC, OAKHILL, STEINBERG 2009). No entanto, estudos têm revelado que os adipócitos não são a fonte

principal secreção de citocinas inflamatórias, pois a resposta inflamatória é dada por células da fração do estroma vascular, que inclui pré-adipócitos, células endoteliais, fibroblastos, leucócitos e macrófagos (WEISBERG et al., 2003). Isso ocorre porque a expansão do tecido adiposo na obesidade está associada com um aumento da infiltração de macrófagos que seriam recrutados para os locais com danos nos tecidos sob a forma pró-inflamatória (Figura 7). Além disso, a obesidade é caracterizada pela secreção diminuída de adiponectina que exerce efeito antiinflamatório em macrófagos, e aumentada de leptina que tem efeito pró-inflamatório (GALIC, OAKHILL, STEINBERG 2009).

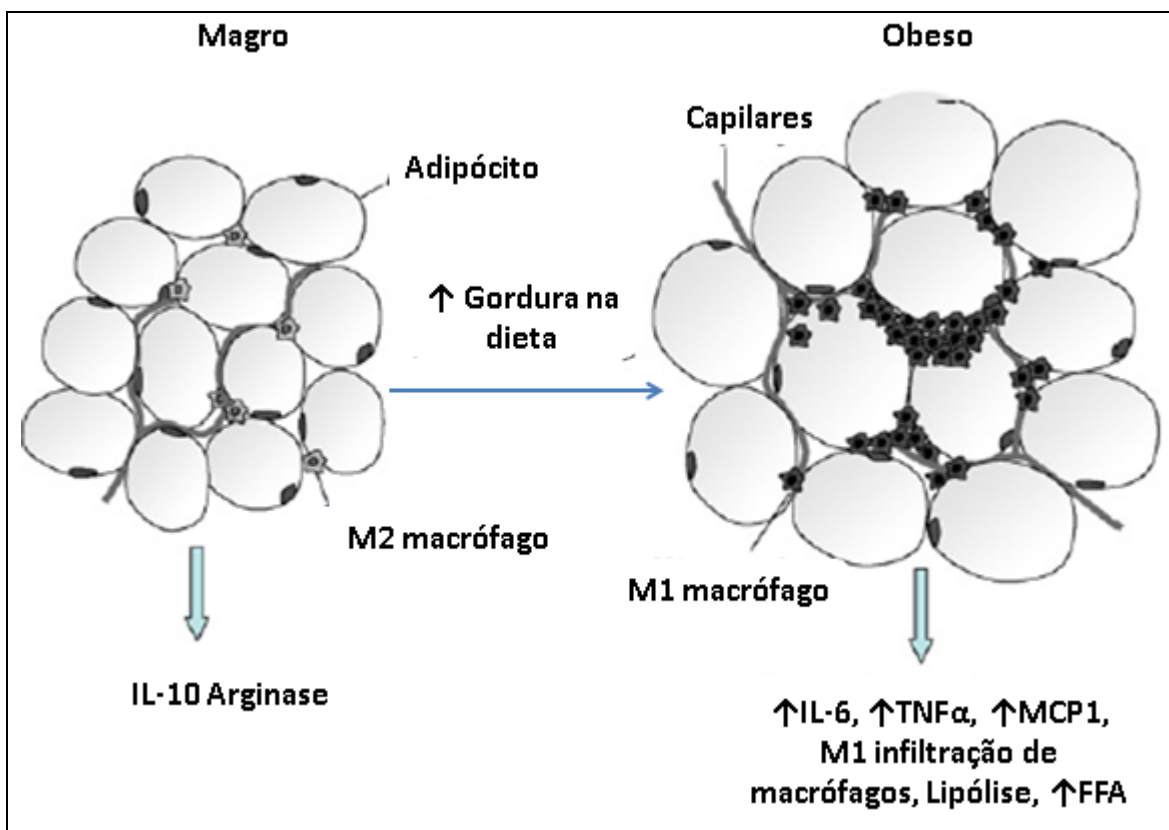


Figura 7 As mudanças decorrentes da infiltração de macrófagos na obesidade. A figura mostra a diferença entre o tecido adiposo em estado magro e obeso. A expansão do tecido adiposo leva a hipertrofia dos adipócitos e da liberação de quimiocinas que induzem aumento de recrutamento de macrófagos M1 (ativados) a partir da corrente sanguínea. Estas alterações resultam em secreção alterada de adipocinas, aumento da lipólise e excesso de ácidos graxos não esterificados circulantes, os quais podem, eventualmente, contribuir a resistência à insulina.

Fonte: GALIC, OAKHILL, STEINBERG 2009.

2.3.3 Síndrome metabólica e resistência à insulina

A homeostase de energia é controlada por hormônios regulatórios em comunicação com o sistema nervoso central (WADDEN et al., 2012). O principal hormônio desse processo é a insulina, cuja secreção sofre interferência de diversos fatores que podem levar à resistência à insulina e a DM2. Estas anormalidades metabólicas podem estar associadas com obesidade e sedentarismo, com doenças autoimunes, ou ainda resultar da combinação da inadequada secreção de insulina pelo pâncreas e resistência aos seus efeitos. Contribuem ainda para o desenvolvimento da DM2 a suscetibilidade genética aliada a fatores ambientais (READ, DONNAI 2010).

A síndrome metabólica é um agrupamento de fatores, que inclui obesidade central, hipertensão, dislipidemia e intolerância à glicose que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e de diabetes tipo 2 (Figura 10). Os critérios para a sua definição são: aumento da circunferência abdominal (de acordo com a população); aumento de triglicérides (≥ 150 mg/dL); aumento de pressão arterial sistêmica (Sistólica: ≥ 130 mm Hg; Diastólica: ≥ 85 mm Hg); aumento da glicemia (≥ 100 mg/dL); e; nível reduzido de HDL colesterol (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) (ALBERTI et al., 2009). Em conjunto, esses fatores de risco se aglomeram em torno de uma fisiopatologia comum relacionada à resistência à insulina e, portanto, pode ser um indicador precoce do risco de doença crônica. Em um estudo europeu, dos cinco critérios, destacaram-se dois como os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica: a obesidade abdominal e a hiperglicemia (FORD et al., 2008). Em adultos, a síndrome metabólica é preditiva de DM2, doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas (SHAIBI, GORAN 2008).

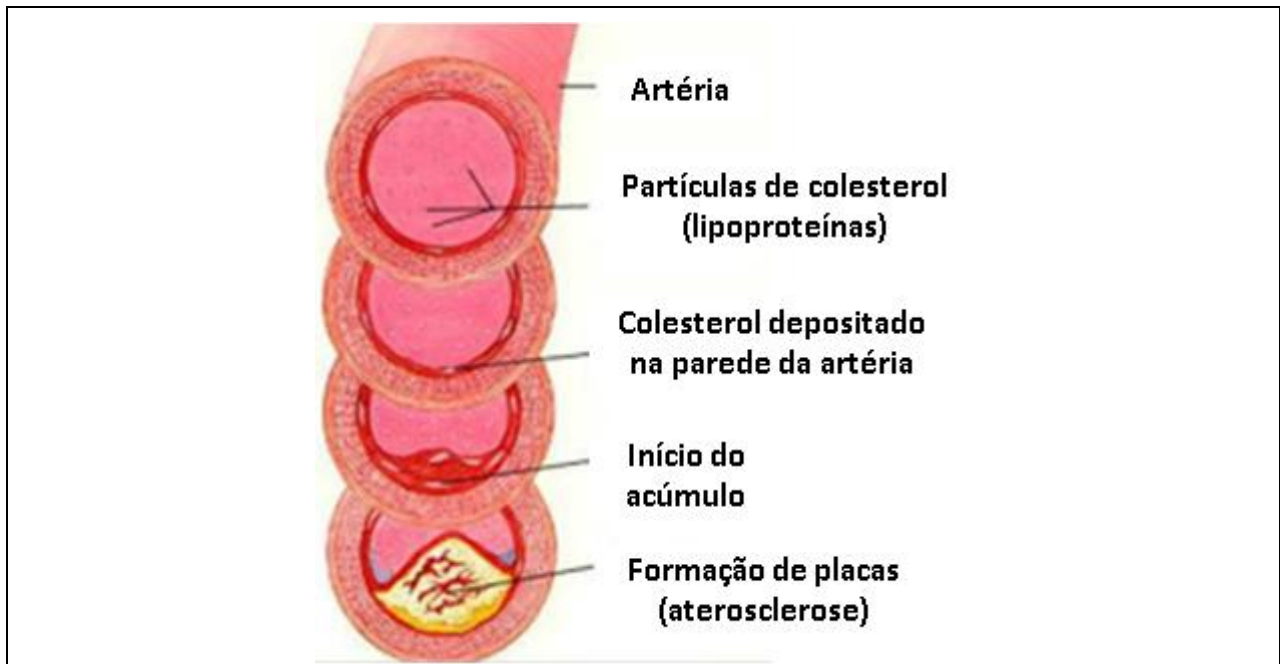


Figura 8 Aterosclerose. As pessoas que apresentam dislipidemia aterogênica, pressão arterial e glicemia elevadas, geralmente apresentam um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. A maioria das pessoas com síndrome metabólica tem obesidade abdominal e resistência à insulina.

Fonte: Alberti et al., 2009.

A resistência à insulina representa uma alteração metabólica caracterizada por resposta anormal dos tecidos adiposo, muscular e hepático à ação da insulina circulante (MLINAR et al 2007) e é de etiologia genética e ambiental. Ela está associada em grande parte às mudanças no equilíbrio energético e à inflamação decorrente da ativação de citocinas nos adipócitos, miócitos e hepatócitos (SHOELSON, LEE, GOLDFINE 2006; SAMUEL, SHULMAN 2013). Estudo com ratos sugere também que inflamação hipotalâmica prejudica a sinalização da leptina e da insulina, levando a um desequilíbrio dos mecanismos que regulam o bom funcionamento do organismo (MILANSKI et al 2012). O método mais adequado para determinação da resistência à insulina é o *clamp euglicêmico hiperinsulinêmico*, contudo por ser muito dispendioso, torna-se inviável na prática clínica. O índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance*) é um cálculo que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas

coletadas em jejum (MATTHEWS et al., 1985). Esse índice tem boa correlação com a técnica padrão-ouro e sua finalidade é a determinação da resistência à insulina.

Para avaliar a síndrome metabólica neste trabalho, foram utilizados os seguintes critérios: aumento da circunferência abdominal (IDF, 2005: mulheres ≥ 80 cm; homens ≥ 90 cm); aumento de triglicérides (≥ 150 mg/dL); aumento de pressão arterial sistêmica (Sistólica: ≥ 130 mm Hg; Diastólica: ≥ 85 mm Hg); aumento da glicemia (≥ 100 mg/dL); e, nível reduzido de HDL colesterol (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) (ALBERTI et al., 2009). Para avaliar a homeostase metabólica foram utilizados os índices calculados a partir das fórmulas HOMA-IR, HOMA- β (MATTHEWS et al., 1985) e QUICKI (Katz et al., 2000).

O índice HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) é um cálculo que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas coletadas em jejum (MATTHEWS et al., 1985). Sua finalidade é determinar a resistência à insulina (HOMA-IR) e a capacidade funcional das células beta-pancreáticas (HOMA- β).

$$\text{❖ HOMA-IR} = (\text{glicose jejum (mg/mL)} \times 0,0555) \times (\text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL})/450)$$

Valores de referência:

IMC até 25 kg/m²: 0,4 a 2,9

IMC entre 25 e 30 kg/m²: 0,4 a 4,3

IMC acima de 30 kg/m²: 0,7 a 8,2

$$\text{❖ HOMA-}\beta = 20 \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL}) / (\text{glicose jejum (mg/mL)} \times 0,0555) - 3,5$$

Valor de referência: 167-175

O índice QUICKI (*Quantitative insulin-sensitivity check index*) também pretende avaliar a sensibilidade à insulina considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum (KATZ et al., 2000).

$$\text{❖ QUICKI} = 1 / \log \text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{glicose jejum (mg/mL)}$$

Valor de referência: $> 0,34$

2.3.4 Hormônios envolvidos no metabolismo energético

A insulina e o glucagon constituem-se nos principais hormônios do metabolismo energético e atuam na regulação dos níveis séricos de glicose (Figura 9). A insulina é sintetizada nas células β do pâncreas e secretada em resposta à elevação dos níveis de glicemia sérica promovendo, entre outras ações, a entrada da glicose nas células (READ, DONNAI 2010).

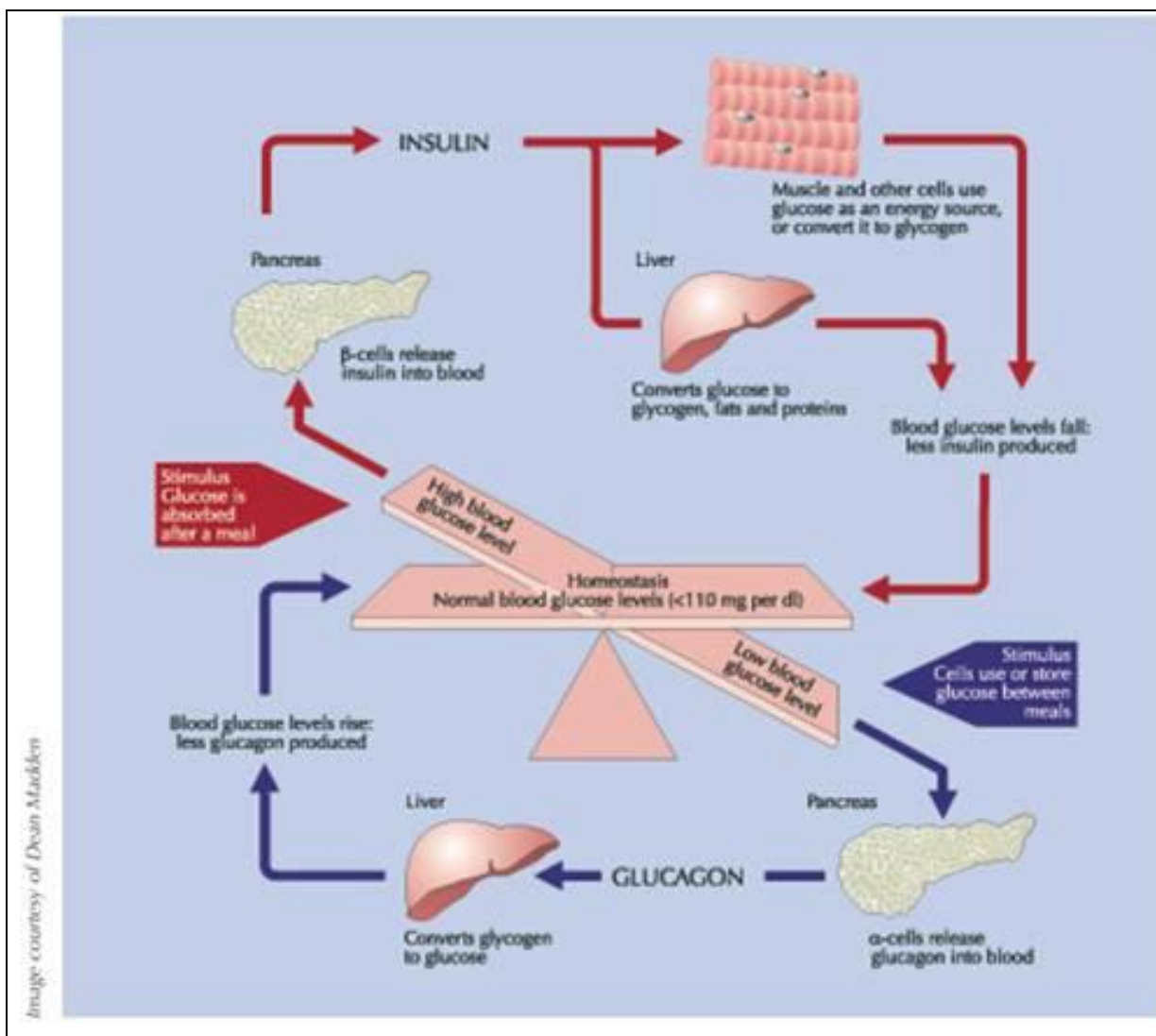


Figura 9 Representação esquemática da homeostase glicêmica

Fonte: <http://educa.univpm.it/inglese/sis1061.html>

As alterações no metabolismo da glicose como as apresentadas na DM2 podem ser causadas pela secreção deficiente de insulina pelo pâncreas, pela resistência à insulina ou ambos (READ, DONNAI 2010). Os principais hormônios envolvidos na homeostase de energia encontram-se representados na Figura 10 (GALIC, OAKHILL, STEINBERG, 2009; STENGEL, TACHÉ 2012; ADAMCZAK, WIECEK 2013).

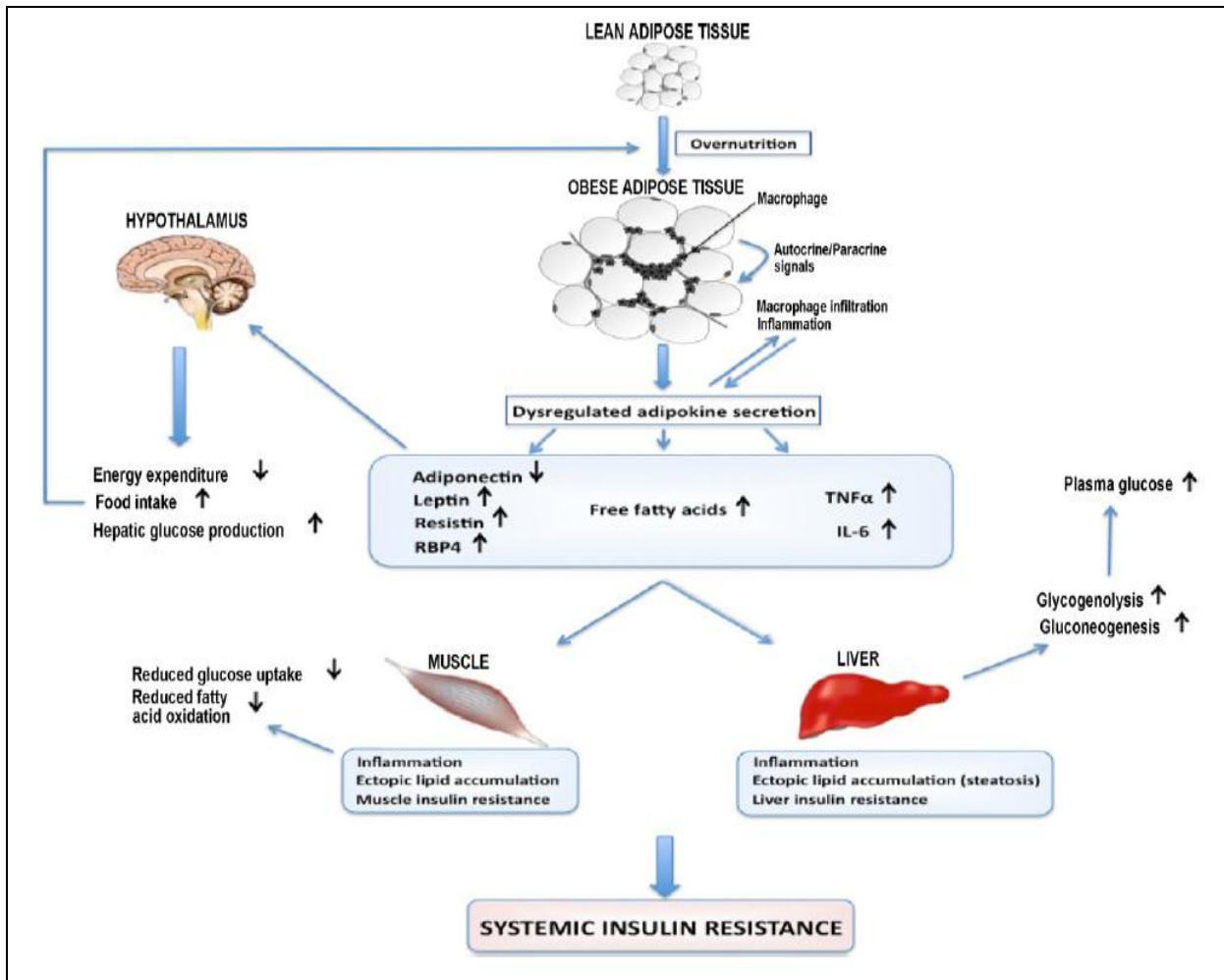


Figura 10 Mecanismos envolvidos na resistência à insulina

Fonte: GALIC, OAKHILL, STEINBERG 2009.

2.3.4.1 Grelina

A grelina é um hormônio composto por 28 aminoácidos e é produzida predominantemente pelas células da mucosa gástrica do estômago e em menor quantidade no intestino (duodeno), no sistema nervoso central (hipotálamo e hipófise) e em quantidades variáveis em todos os tecidos humanos: sistema imunológico, pulmão, coração, placenta, gônadas, rins, pâncreas e osteoblastos (KOJIMA et al., 1999; NIKOLOPOULOS et al., 2010). Os níveis séricos da grelina encontram-se aumentados, quando o indivíduo está em jejum, e diminuem rapidamente após a ingestão de alimentos (AMINI et al., 2012). Entre suas múltiplas funções, a grelina estimula o aumento da secreção do hormônio do crescimento e atua no cérebro em relação à sensação de fome, regulação da ingestão de alimentos e peso corporal (STENGEL, TACHÉ 2012). Seus efeitos na ingestão alimentar ou peso corporal são mediados através da ativação do neuropeptídeo Y (KOJIMA et al., 1999; CASTAÑEDA et al., 2010). A seguir estão descritos alguns de seus efeitos em diferentes células, tecidos e órgãos (Tabela 1).

Tabela 1 Efeitos da grelina em diferentes células, tecidos e órgãos

Alvo	Efeito	
Células proliferativas	Estimula	
Reprodução	Inibe	secreção de LH e testosterona
	Inibe	espermatogênese
	Inibe	desenvolvimento de células Leydig
Hipófise - Hipotálamo	Estimula	secreção de GH
Ossos	Estimula	proliferação de osteoblastos
Sistema gastrointestinal	Estimula	secreção e mobilidade gástrica
	Protege	contra dano na mucosa
Sistema cardiovascular	Inibe	pressão sanguínea
	Melhora	função endotelial
	Aumenta	volume de ejeção
	Aumenta	índice cardíaco
	Inibe	atividade simpática
	Melhora	caquexia cardíaca
	Inibe	apoptose em cardiomiócitos
	Protege	contra isquemia/injúria de reperfusão
Sistema imune	Estimula	proliferação de células imunes
	Inibe	citocinas pró-inflamatórias

Fonte: NIKOLOPOULOS et al., 2010

2.3.4.2 Leptina

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos e tem estrutura similar às citocinas, sendo produzida principalmente no tecido adiposo, mais especificamente no tecido branco, subcutâneo. É também sintetizada na glândula mamária, no músculo esquelético, no epitélio gástrico e no trofoblasto placentário (FRIEDMANN, HALAAS 1998). A leptina exerce uma importante função fisiológica na regulação do apetite, ingestão alimentar e gasto energético, hematopoese e metabolismo ósseo, além da função neuroendócrina, interagindo com os distintos sistemas neuroendócrinos centrais que se encontram envolvidos no controle da ingestão alimentar (SEUFERT et al., 1999; ADAMCZAK, WIECEK 2013). Ela também tem ação direta e inibitória sobre a liberação de insulina (SEUFERT et al., 1999). Os níveis circulantes de leptina são maiores em indivíduos obesos e em mulheres e não estão diretamente relacionados com o percentual de tecido adiposo, já que pequena redução de peso corporal (10%) pode reduzi-los à metade, sugerindo a participação de outros fatores metabólicos na regulação de sua produção (SANDOVAL, DAVIS 2003).

A presença de níveis circulantes elevados pode indicar a ocorrência de mutações nos receptores de leptina, levando ao descontrole na ingestão de alimentos, ou ainda, resultar de um defeito no seu transporte ao sistema nervoso central ou no pós-receptor, levando a uma falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos que regulam o peso corporal (GUIMARÃES et al., 2007). Consequentemente, o desenvolvimento de obesidade pode ser decorrente tanto da produção diminuída da leptina, quanto da resistência a sua ação. A ilustração destas situações encontra-se na Figura 11.

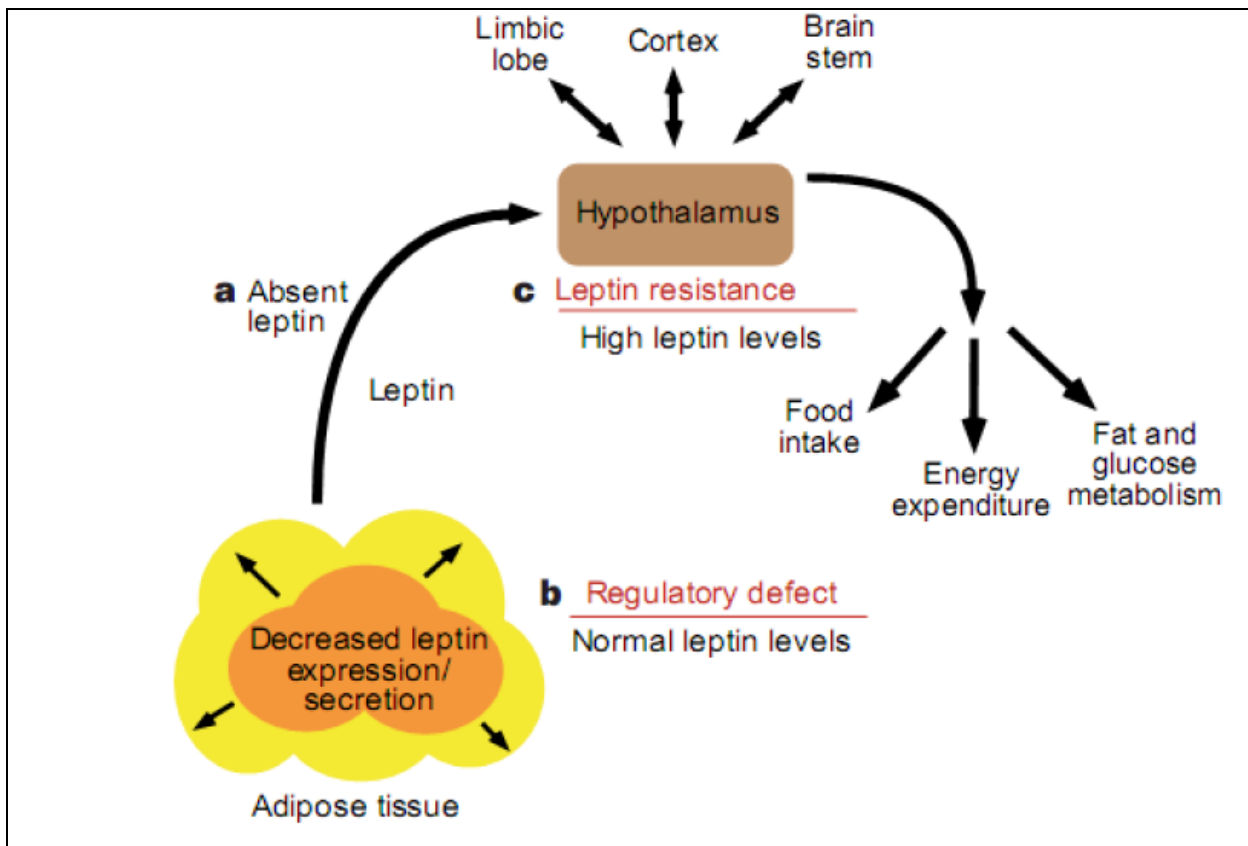


Figura 11 Leptina: mecanismos em que alterações nos seus níveis podem levar a aumento de obesidade e disfunções metabólicas

Fonte: FRIEDMAN, HALAAS, 1999.

2.3.4.3 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína expressa pelo tecido adiposo e modula diversos processos metabólicos, entre os quais a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos (Figura 12). Atua, ainda na supressão de eventos metabólicos que podem causar DM2, obesidade, aterosclerose, entre outros (DIEZ, IGLESIAS, 2003; UKKOLA, SANTANIEMI, 2002). A adiponectina parece ter a capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular e a expressão de moléculas de adesão, de modo que a sua concentração diminuída também se associa com maior risco de doenças cardiovasculares, pois parece proteger o endotélio vascular contra a maioria dos processos envolvidos na aterosclerose (GUIMARÃES et al., 2007). Seus níveis no

plasma sanguíneo estão inversamente relacionados com o percentual de gordura corporal, especialmente a visceral. Ela também está inversamente associada ao risco cardiovascular, resistência à insulina, pressão arterial, níveis de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol e triglicerídeos e positivamente relacionada aos de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol. Além disso, parece apresentar propriedades antiinflamatórias, antiaterogênicas e antidiabéticas (NISHIDA, FUNAHASHI, SHIMOMURA 2007).

Um estudo avaliou o nível de adiponectina dos pacientes (n=28 pacientes: 18 homens) e estes apresentaram níveis mais baixos do hormônio do que os de seus controles hígidos; a comparação realizada entre os períodos pré e pós-TRE (n=24) indicou que ocorreu um ligeiro aumento em seus níveis sem, contudo, atingir o patamar de seus controles (LANGEVELD et al., 2007a).

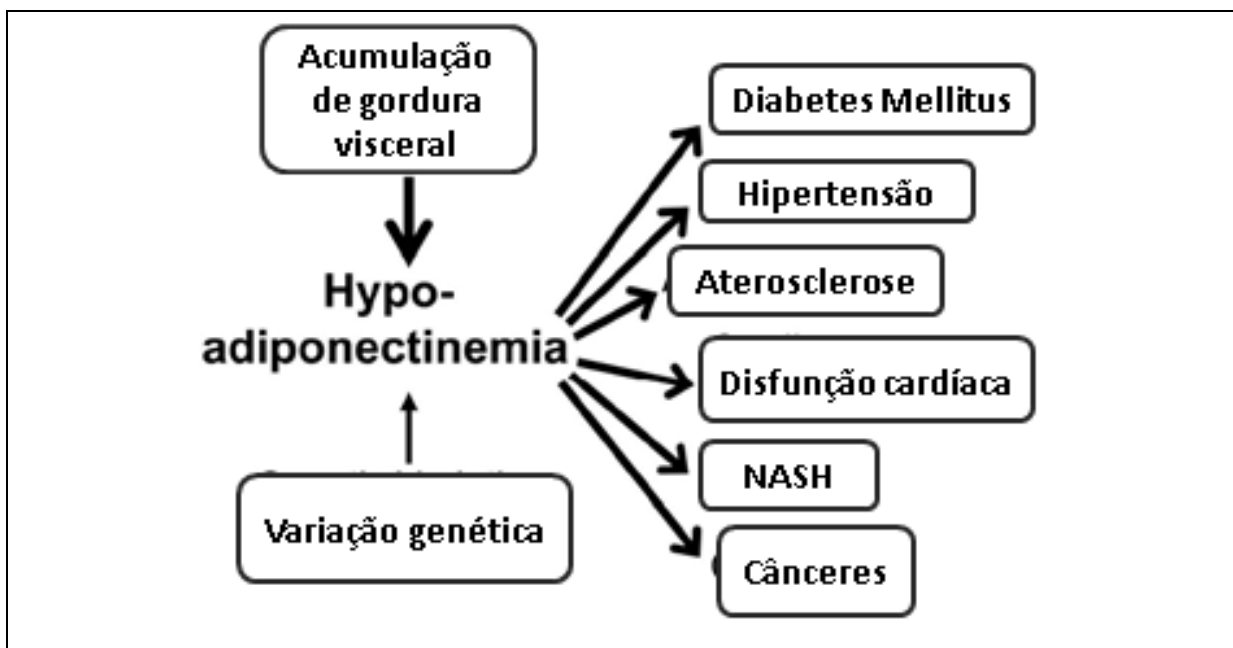


Figura 12 Doenças decorrentes da hipo-adiponectinemia

Fonte: MATSUZAWA, 2010

2.3.4.4 Hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina

O hormônio do crescimento (GH em decorrência do inglês *growth hormone*) é um dos principais componentes do eixo somatotrófico. A secreção do GH pela hipófise é controlada pelo hipotálamo e sua ação decorre primariamente da regulação periférica do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1 de *Insulin-like growth factor-1*) e das proteínas de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBPs 1-6), mas também da sua ação direta na maioria das células do corpo humano (BARRETO-FILHO et al., 2002). Além da sua ação fundamental no crescimento somático, o eixo GH/IGF-1 (Tabela 2) auxilia na regulação de inúmeras funções que se encontram relacionadas à resistência insulínica e a fatores de risco cardiovasculares e marcadores inflamatórios.

Tabela 2 Ações metabólicas do GH e do IGF1

Órgão	GH	IGF1
Tecido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta a lipólise • Reduz a captação de glicose • Reduz lipogênese • Reduz reesterificação de AGC 	<ul style="list-style-type: none"> • Induz diferenciação de pré-adipócitos
Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula síntese de proteínas • Reduz captação de glicose • Aumenta atividade de LPL 	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula síntese de proteínas • Estimula captação de glicose (GLUT 4)
Fígado	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta secreção de VLDL • Aumenta atividade de HL 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminui a produção hepática de glicose
Global	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta síntese de proteínas • Reduz sensibilidade insulínica • Aumenta a produção e captação de lipoproteínas • Aumenta lipólise e oxidação lipídica 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta síntese de proteínas • Aumenta sensibilidade insulínica • Aumenta a produção e captação de lipoproteínas • Agudamente reduz e cronicamente aumenta a oxidação lipídica

Fonte: www.diabetes.org.br/attachments/.../Manoel-Herminio-2011.pdf

O IGF-1 é um peptídeo de aminoácidos sintetizado no fígado em resposta ao GH e mediador de várias ações deste hormônio, constituindo-se num marcador importante para o monitoramento do eixo GH-IGF. Os valores séricos do IGF-1 são baixos ao nascimento, aumentam durante a infância, apresentam seus maiores níveis durante a puberdade, e diminuem gradualmente com a idade, atingindo um platô no início da idade adulta. Os níveis de IGF-1 da puberdade parecem determinar os da vida adulta. Em crianças, as alterações em seus níveis parecem relacionar-se a anormalidades no crescimento, e em adultos ele tem sido envolvido no desenvolvimento de várias doenças, tais como: diabetes, osteoporose, doenças renais, câncer e doenças cardiovasculares. O gene do IGF-1 também exerce efeitos anabólicos no osso. A sinalização induzida pelo IGF1 modela três processos: o metabolismo proteico, lipídico e dos carboidratos (CLEMMONS, 2012).

2.4 QUESTÕES DE PESQUISA

As questões de pesquisa que nortearam o presente trabalho encontram-se abaixo descritas:

- ✓ O estado nutricional dos pacientes com DG tipo I está alterado?
- ✓ Os pacientes com DG tipo III também apresentam hipermetabolismo como os de tipo I?
- ✓ O estado nutricional dos pacientes de nossa coorte se assemelha ao descrito em outros estudos?
- ✓ O estado nutricional dos pacientes está associado a variáveis laboratoriais como níveis de ferritina e perfil lipídico?

- ✓ Os pacientes com DG apresentam alterações na homeostase de energia?
- ✓ Os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG tipo I são diferentes do que os dos controles?
- ✓ Os pacientes com DG tipo I apresentam síndrome metabólica?
- ✓ Existe relação entre os indicadores de resistência à insulina e o nível dos hormônios grelina, leptina e adiponectina?
- ✓ Os níveis de grelina, leptina e adiponectina estão relacionados ao estado nutricional dos pacientes com DG?
- ✓ Os níveis de grelina, leptina e adiponectina estão associados às variáveis do estado clínico?

2.5 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Os pacientes com DG apresentam um conjunto de manifestações clínicas que requerem um efetivo acompanhamento clínico de equipe multidisciplinar. A DG predispõe ao desenvolvimento de doenças viscerais, ósseas, hematológicas, e os pacientes com manifestações precoces podem apresentar, ainda, comprometimento no crescimento, talvez devido ao hipermetabolismo associado à doença. Com o tratamento, algumas alterações clínicas tendem à normalização. Contudo, algumas alterações metabólicas persistem, podendo contribuir para o desenvolvimento de doenças associadas.

Diversas pesquisas apontam que os pacientes com DG, mesmo em TRE, continuam apresentando alteração em alguns hormônios em comparação com controles hígidos. Não se localizou na literatura médica estudos que tratam da resistência à insulina associada aos níveis de grelina, leptina e adiponectina. Alguns estudos referem que esses pacientes têm maior propensão ao aumento de peso, da resistência à insulina e de desenvolvimento de DM2. Por isso, julgou-se importante, juntamente com a grelina, leptina e adiponectina, avaliar o estado nutricional dos pacientes.

Estudo realizado por este centro de referência apontou que pacientes com DG, mesmo em tratamento, continuam apresentando gasto energético basal significativamente maior do que os seus controles hígidos. As causas que levam a esse hipermetabolismo ainda não estão claras, de forma que mais estudos são necessários para tentar esclarecer essa questão. E é nesse contexto que se considerou importante a avaliação desses hormônios, uma vez que os mesmos encontram-se relacionados ao metabolismo energético.

A avaliação desses hormônios contribuirá para entender melhor o metabolismo desses pacientes fornecendo subsídios para monitorar a homeostase energética, detectando precocemente alterações no estado nutricional e possíveis comorbidades. Acredita-se que aprofundar o conhecimento sobre a DG e as alterações metabólicas associadas contribuirá para melhorar o manejo do tratamento, tendo em vista a heterogeneidade clínica da doença.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- ✓ Avaliar o estado nutricional dos pacientes com DG em acompanhamento no CRDG/RS.

- ✓ Avaliar parâmetros da homeostase de energia dos pacientes com DG tipo I em TRE e em acompanhamento no CRDG/RS.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- ✓ Analisar as evidências da literatura sobre os aspectos nutricionais (crescimento e metabolismo) dos pacientes com DG tipo I.

- ✓ Mensurar possíveis associações entre variáveis do estado nutricional com o perfil lipídico e os índices de ferritina apresentados pelos pacientes com DG em acompanhamento no CRDG/RS.

- ✓ Avaliar a taxa de metabolismo basal dos pacientes com DG de tipo III.

- ✓ Relacionar os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG com a quantidade de enzima.

- ✓ Relacionar os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG com variáveis do estado clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMCZAK, M.; WIECEK, A. The adipose tissue as an endocrine organ. **Semin Nephrol**, v.1, n. 33, p. 2-13, 2013.

ALBERTI, K.G., ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. **Circulation**, n. 120, p. 1640-1645, 2009.

ALTARESCU, G. et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. **J Pediatr**, n. 138, p. 539-547, 2001.

AMINI, P. et al. Serum acylated ghrelin is negatively correlated with the insulin resistance in the CODING study. **PLoS One**, v. 9, n. 7, e45657, 2012.

BARRETO-FILHO, J.A. et al. Familial isolated growth hormone deficiency is associated with increased systolic blood pressure, central obesity and dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 5, n. 87, p. 2018-23, 2002.

BARTON, D. J. et al. Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. **Metabolism**, v. 12, n. 38, p. 1238-1243, 1989.

BEMBI, B.; ZANATTA, M.; CARROZZI, M. et al Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. **Lancet**, v. 8938, n. 344, p.1679-82, 1994.

BOVEN, L. A. ; VAN MEURS M. ; BOOT R.G. et al. Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated. **Am J Clin Pathol**, v. 3, n. 122, p. 359-369, 2004.

BRASIL. [Estatuto da criança e do adolescente (1990)]. **Estatuto da criança e do adolescente**. – 7.ed. – Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2010.

CABRERA-SALAZAR, M. A.; BARRANGER, J. A. Gaucher Disease: review and perspectives on treatment. In: BARRANGER, J. A. and CABRERA-SALAZAR, M. A. **Lysosomal Storage Disorders**. NY-USA: Springer, 2007. p. 319-343.

CASTAÑEDA, T. R. et al. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. **Front Neuroendocrinol**, v. 1, n. 31, p. 44-60, jan. 2010.

CHARROW, J. et al. Gaucher Disease Recommendations on Diagnosis, Evaluation, and Monitoring. **Arch Intern Med**, v. 14, n. 158, p. 1754-1760, 1998.

CLEMMONS, D. R. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 2, n. 41, p. 425-443, 2012.

CORSSMITT, E. P. M. et al. Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 9, n. 80, p. 2653-2657, 1995.

COX-BRINKMAN, J. et al. Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III. **J Inherit Metab Dis**, n. 31, p. 745-752, 2008.

DAVIES, E. H. et al. Outcom of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: Review of 55 cases. **J Inherit Metab Dis**, n. 30, p. 935-942, 2007.

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

DONEDA, D. **Doença de Gaucher: Avaliação do estado nutricional e do gasto energético basal em pacientes do sul do Brasil** [recurso eletrônico]. Dissertação (mestrado) UFRGS. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2010. Ori.: Schwartz, Ida Vanessa Doederlein. 131p. Disponível online: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/25128/000752150.pdf?sequence=1>

DONEDA, D. et al.. Gaucher disease type I: Assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil. **Blood Cells Mol Dis**, v. 1, n. 46, p. 42-46, 2011.

DONEDA, D et al. .Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review. **Nutr Metab (Lond)**. 9; 10(1):34, 2013.

ELSTEIN, D.; ZIMRAN, A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. **Biologics: Targets & Therapy**, n. 3, p. 407-417, 2009.

ERIKSON, A; ASTROM, M; MANSSON, J. E. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. **Neuropediatrics**, n. 26, p. 203-207, 1995.

FORD, E. S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. **Cardiovasc Diabetol**, n.7, p. 35, 2008.

FOST, M. et al. Gaucher disease: from fundamental research to effective therapeutic interventions. **Neth J Med**, v. 1, n. 61, p. 3-8, 2003.

FRIEDMANN, J. M., HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 22, n. 395, p. 763-770, 1998.

FUTERMAN, A. H. Cellular pathology in Gaucher Disease. In: FUTERMAN, A. H.; ZIMRAN, A. (eds) **Gaucher disease**. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 97-108.

GALIC, S., OAKHILL, J. S., STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v. 2, n. 316, p. 129-139, 2010.

GHAUHARALI-VAN DER VLUG, K. et al. Proeminent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. **Clin Chim Acta**, v. 1-20, n. 389, p.109-113, 2008.

GRABOWSKI, G. A et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. **Genet Med**, v. 2, n. 11, p. 92-100, feb. 2009.

GRABOWSKI, G. A. Gaucher disease and other storage disorders. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 13-18, 2012.

GROENER, J. E. M. et al. Plasma glucosylceramide and ceramide in type 1 Gaucher disease patients: Correlations with disease severity and response to therapeutic intervention. **Biochim Biophys Acta**, v. 1-2, n. 1781, p. 72-78, 2008.

GUIMARAES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr.** [online], v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.

HOLLAK, C. E. M. et al. Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. **The American Journal of Medicine**, n. 103, p 185-191, 1997.

HOLLAK, C. E. M, AERTS J. M.F.G. Diagnosis and Laboratory Features. In: FUTERMAN, A. H.; ZIMRAN, A. (eds) **Gaucher disease**. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007.p. 249-267.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 7121, n. 44, p. 860-867, 2006.

HRUSKA, K. S.; LAMARCA, M. E.; SIDRANSKY, E. Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman, A. H., Zimran, A. (eds.) **Gaucher disease**. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 13-48.

IDF - International Diabetes Federation (2005) **The IDF consensus world wide definition of metabolic syndrome**. Disponível em: <http://www.idf.org>

KAPLAN, P. et al. The clinical and demographic characteristics of non neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. **Arc Pediatr Adolesc Med**, n. 160, p. 603-608, 2006.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, n. 85, p. 2402-2410, 2000.

KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 6762, n. 402, p. 656-660, 1999.

KRUG, B. K. et al. The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil. **Public Health Genomics**, 2009, v. 1, p. 1-7.

LANGEVELD, M. et al. Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. **Metabolism Clinical and Experimental**, n. 56, p. 314-319, 2007a.

LANGEVELD, M. et al. Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels. **JIMD Short Report [online]**, n. 089, 2007b.

LANGEVELD, M. et al. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. **Blood Cells Mol Dis**, v. 3, n. 40, p. 428-432, 2008a.

LANGEVELD, M. Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, Is Associated with Insulin Resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 3, n. 93, p. 845-851, 2008b.

MATSUZAWA, Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. **Proc Jpn Acad Ser B Physiol Sci**, v. 2, n. 86, p. 131-141, 2010.

MATTHEWS, D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, n. 28, p. 412-419, 1985.

MILANSKI, M.; ARRUDA, A. P.; COOPE, A. et al. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. **Diabetes**, v. 6, n. 61, p. 1455-1462, 2012.

MISTRY, P. K. et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. **Am J Hematol**, v. 1, n. 86, p. 110-115, jan. 2011.

MLINAR, B. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. **Clin Chim Acta**, n. 375, p. 20-35, 2007.

MOTA, G. R. da; ZANESCO, A.. Leptina, ghrelina e exercício físico. **Arq Bras Endocrinol Metab [online]**, v. 1, n. 51, p. 24-33, 2007.

NIKOLOPOULOS, D; THEOCHARIS, S.; KOURAKLIS, G. Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. **Med Sci Monit**, v. 7, n. 16, p. 147-162, 2010.

NISHIDA, M.; FUNAHASHI, T.; SHIMOMURA, I. Pathophysiological significance of adiponectin. **Medical Molecular Morphology**, v. 2, n. 40, p. 55-67, 2007.

OLIVEIRA, E. P.; SOUZA, M. L. A.; LIMA, M. D. A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab**, v. 4, n. 41, p. 237-243, 2005.

OLIVEIRA, E. P; LIMA, M. D. A. ; SOUZA, M. L. A. Síndrome Metabólica, seus fenótipos e resistência à insulina pelo HOMA-RI. **Arq Bras Endocrinol Metab [online]**, vol.51 n.9 p. 1506-1515, 2007.

READ, A; DONAI, D (eds). **New Clinical Genetics**, 2. ed. Rev. Scion Publishing Ltd., 2010.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev. Nutr.** [online], v.1, n. 19, p. 85-91, 2006.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. **Cell**, v. 5, n. 148, p. 852-871, 2012.

SANDOVAL, D. A.; DAVIS, S. N. Leptin: metabolic control and regulation. **J Diab Compl**, v. 2, n. 17, p. 108-113, 2003.

SCHIFFMANN, R; VELLODI, A. Neuronopathic Gaucher Disease. In: FUTERMAN, A. H. ; ZIMRAN, A., (eds). **Gaucher disease**. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 175-196.

SEUFERT, J. et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. **J ClinEndocrinolMetab**, v. 2, n. 84, p. 670-676, 1999.

SHAIBI, G. Q.; GORAN, M. I. Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A focus on insulin resistance. **J Pediatr**, v. 2, n. 152, p. 171-176, 2008.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest**, v. 7, n. 116, p. 1793-1801, 2006.

STEIN, P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. **Am J Hematol**, v. 7, n. 85, p. 472-476, 2010.

STEIN, P. et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. **J Inherit Metab Dis**, v. 2, n. 34, p. 429-437, 2011.

STENGEL, A.; TACHÉ, Y. Gastric peptides and their regulation of hunger and satiety. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 6, n. 14, p. 480-488, 2012.

STERN, S. E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, n. 43, p. 333-339, 2005.

TYLKI-SZYMANSKA, A.; CZARTORYSKA, B. Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. **J InherMetab Dis**, n. 22, p. 203-204, 1999.

UCAR, S. K., et al. A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.1, n. 96, p. 50-51, 2009.

UKKOLA, O.; SANTANIEMI, M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? **J. Mol. Med**, v. 11, n. 80, p. 696-702, 2002.

VAIRO, F. et al. Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Gaucher Disease Type III: A Paradigmatic Case Showing Severe Adverse Reactions Started a Long Time After the Beginning of Treatment. **JIMD Rep**, 2013.

VELLODI, A. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. **J Inherit Metab Dis**, n. 32, p. 660-664, 2009.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica**. Tradução de Arthur Germano Fett Neto et al. Porto Alegre: Artmed, 2000

WADDEN, D. et al. Serum acylated ghrelin concentrations in response to short-term overfeeding in normal weight, overweight, and obese men. **PLoS One**, v.9, n. 7, e 45748, 2012.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J. Clin. Invest**, n. 112, p. 1796–1808, 2003.

YADAV, A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clin Chim Acta**, 2013; 417:80-4.

ZIEMKE, F.; MANTZOROS, C. S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. **Am J Clin Nutr**, v. 1, n. 91, p. 258S-261S, 2010.

ZIMRAN, A. How I treat Gaucher disease. **Blood**, v. 6, n. 118, p. 1463-1471, 2011.

ZIMRAN, A. BEMBI B. PASTORES, G. Enzyme Replacement Therapy for Type I Gaucher Disease. In: Futerman, A. H., Zimran, A. (eds.) **Gaucher disease**. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, 2007. p. 341-354.

ARTIGOS

Artigo 1 em inglês

5.1

EFFECTS OF IMIGLUCERASE ON THE GROWTH AND METABOLISM OF GAUCHER DISEASE TYPE I: A SYSTEMATIC REVIEW

Divair Doneda^{1,2}; Cristina B. Netto³; Cileide C. Moulin^{2,4}; Ida V. D. Schwartz^{1,3,5,6}

5.2

Artigo 2 em português

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I

Divair Doneda^{1,2,3}; Suzana D Mittelstadt⁴; Filippo Vairo³; Cileide C Moulin^{2,5,6};
Ida VD Schwartz^{1,3,7,8}

5.3

Artigo 3 em inglês

ASSESSMENT OF BASAL METABOLIC RATE AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE III

D. Doneda^{1,2}; F. Vairo³; A. L. Lopes⁴; A. R. de Oliveira⁴; P. Schestatsky⁵; M. M. Bianchin^{1,5,6}; C. C. Moulin^{5,7}; I. V. D. Schwartz^{1,6,8}

5.4

Artigo 4 em português

GAUCHER'S DISEASE TYPE I: EVALUATION OF PARAMETERS OF ENERGY HOMEOSTASIS IN A SAMPLE OF PATIENTS ON ENZYME REPLACEMENT THERAPY

DONEDA D^{1,2}; LOPES A L³; TEIXEIRA B C³; MOULIN C C^{4,5}; SCHWARTZ I V D^{1,6,7}

5.1 ARTIGO 1 EM INGLÊS

EFFECTS OF IMIGLUCERASE ON THE GROWTH AND METABOLISM OF GAUCHER DISEASE TYPE I: A SYSTEMATIC REVIEW

Divair Doneda^{1,2}, Cristina B. Netto³, Cileide C. Moulin^{2,4}; Ida V. D. Schwartz ^{1,3,5,6}

**O presente artigo foi submetido (Anexo 4) aceito (Anexo 5) e publicada na:
NUTRITION & METABOLISM**

**EFFECTS OF IMIGLUCERASE ON THE GROWTH AND METABOLISM OF
GAUCHER DISEASE TYPE I PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW**

Divair Doneda^{1,2}; Cristina B. Netto³; Cileide C. Moulin^{2,4}; Ida V. D. Schwartz^{1,3,5,6}

- 1- Post-Graduate Program in Medicine: Medical Science; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.
- 2- LTD/COMGRAD Nutrition, Medical School, UFRGS, Brazil.
- 3- Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.
- 4- Centre for Studies in Food and Nutrition (CESAN), HCPA/UFRGS, Brazil.
- 5- Laboratory B.R.A.I.N. , HCPA/UFRGS, Brazil.
- 6- Genetics Department, UFRGS, Brazil.

Corresponding address: Ida V. D. Schwartz, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP: 90035-903. Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 51 33598011 Fax number: +55 5133598010, e-mail: idadschwartz@gmail.com

Word count for the text: 3505 words

Word count for the abstract: 311 words

Number of figures and tables: 1 figure and 2 tables

Reference to the electronic database: OMIM 230800 Gaucher Disease

Keywords: Gaucher Disease – Imiglucerase – Growth – Metabolism

ABSTRACT

Gaucher disease (GD) type I is the most common type of GD. Its main clinical manifestations are hepatosplenomegaly as well as bone and haematological abnormalities. The objective of the present study was to perform a literature review on the growth and metabolism of GD type I patients. **Methods:** We searched Pubmed and Scielo.br databases with predetermined study limits: case series ($n \geq 5$), clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses, and enzyme replacement therapy (ERT) with alglucerase or imiglucerase. The outcomes of interest were the following: growth and development, weight, height, malnutrition, overweight, obesity, basal metabolism, hypermetabolism, insulin resistance, and diabetes. A total of 175 articles were found, of which 28 met the inclusion criteria; these articles were grouped into three central themes: 1) growth of children and adolescents before and after ERT; 2) metabolic changes that remained during ERT; 3) changes in metabolic status resulting from the treatment. **Results and Discussion:** The articles included in the present literature review are very heterogeneous, which hinders the analysis of data. They indicated that GD patients usually show low weight and height before ERT, which are improved with treatment in children and adolescents. Studies evaluating the energy metabolism by indirect calorimetry have indicated that the disease is associated with hypermetabolism. In adults, some changes in energy metabolism remain on ERT, and alterations, such as insulin resistance, seem to be associated with the treatment. It is not clear which are the required doses of imiglucerase for obtaining an adequate cost-effective relation, as well as the advisable therapeutic measures to avoid possible long-term adverse effects related to ERT. **Conclusions:** ERT tends to normalise the growth of children and adolescents with GD type I, it seems to show a partial response in relation to some metabolic changes associated with the disease, and it can cause metabolic changes such as weight gain in adult patients. Therefore, additional research is necessary.

Details of the contributions of individual authors

Divair Doneda developed the search strategy, reviewed the articles, and drafted the manuscript.

Cileide C. Moulin e **Cristina B. Netto** read the manuscript and suggested changes to its organisation.

Ida V. D. Schwartz supervised all stages of research, presentation, and revision of the manuscript.

“All authors confirmed that there are no conflicts of interests to declare”

1 INTRODUCTION

Gaucher disease (GD) is an autosomal recessive genetic disease and one of the most common lysosomal diseases. GD results from pathogenic mutations of the *GBA* gene encoding the enzyme glucocerebrosidase (acid β -glucosidase), which is located on chromosome 1q21.31. The absence or low activity of this enzyme leads to a progressive accumulation of its substrate (glucocerebroside) and hence causes the clinical manifestations of the disease [1].

GD is a pan-ethnic disease and its worldwide prevalence is 1 in 50,000-100,000; however, it can be as high as 1 in 850 in individuals of Ashkenazi heritage [2]. The most frequent pathogenic mutations in the *GBA* gene are p.N370S (c.1226A>G) and p.L444P (c.1448T>C) [3]. The clinical variability found in patients with GD is related to the type of mutation in the *GBA* gene and to the proteins, substrates and metabolism of each individual, as well as environmental factors; yet, many of these factors are not completely known.

The medical literature classifies GD into three broad phenotypic categories: a) type I (OMIM #230800), also referred to as adult or non-neuronopathic GD, which is the most common type, characterised by the presence of visceral (hepatosplenomegaly, bone involvement) and hematologic symptoms (anaemia and thrombocytopenia), and the absence of significant neurological impairment. Although it is referred to as adult GD, 66% of patients are diagnosed before the age of 20 [4]; b) type II (OMIM #230900), or acute neuronopathic form, has very early clinical manifestations and significant neurological impairment; c) type III (OMIM #231000), or sub-acute neuronopathic form, is similar to Type II, but less severe. It is estimated that less than 5% of patients with GD has type II or III GD [5].

For many years, GD was treated with symptomatic therapies and palliative measures such as splenectomy. Since the 90s, however, enzyme replacement therapy (ERT) has been the gold standard treatment. Initially, ERT with alglucerase was used. Afterwards (1998), the emergence

of ERT with imiglucerase (Genzyme Corporation, Allston, MA) led to improvements in the quality of life of GD patients [6]. The response to ERT differs according to: a) type of GD (type I or III); b) initial degree of involvement; and c) affected organs. In general, the best response is obtained in the hematological and visceral parameters. Some aspects of the bone disease, such as osteonecrosis, osteofibrosis, and lytic lesions, cannot be reversed. Nevertheless, early initiation of treatment reduces the risk of these irreversible complications [2].

The metabolic status of patients with GD type I has improved with ERT. However, because of its rarity, few large studies have been performed to specifically assess the strength of data highlighting the benefits and limitations of ERT in patients diagnosed in childhood and monitored through adulthood. Therefore, the objective of the present study was to review the literature about the nutritional and metabolic status of patients with GD type I. Our initial hypotheses were: 1) there is high prevalence of low weight and height in non-treated patients; 2) ERT has a beneficial effect on these parameters, which is dose-dependent, but may not completely normalise them; 3) ERT does not fully resolve some of the metabolic disorders of GD; and 4) ERT may as well affect other parameters related to energetic metabolism.

2 MATERIAL AND METHODS

All steps of this literature review were performed by one of the authors of the present article (DD). Inclusion criteria were established based on: a) type of study: case series (prospective and retrospective, cross-sectional or longitudinal, controlled or not controlled, only if $n \geq 5$), clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses; b) population: patients with GD type I ; c) intervention: ERT with imiglucerase or alglucerase; and d) outcomes: growth and development, weight, height, malnutrition, overweight, obesity, basal metabolism,

hypermetabolism, insulin resistance, and diabetes. Studies addressing specific nutritional deficiencies (e.g. iron, vitamin D, and B12) were not included in this review.

The electronic search was performed using Pubmed/Medline and the Scientific Electronic Library Online (scielo.br). Pubmed/Medline was searched using the following search strategy: *Gaucher disease AND (nutrition OR growth OR anthropometry OR malnutrition OR nutritional status OR REE OR resting energy expenditure OR calorimetry OR body composition OR insulin resistance OR type II diabetes OR overweight OR obesity OR calorimetry, indirect OR resting metabolic rate OR energy metabolism OR indirect calorimetry OR basal metabolic rate OR basal metabolism OR metabolic status) NOT Gaucher[Author]* Filters activated: Abstract available, Humans, English, French, Italian, Portuguese, Spanish and studies published until October 2012. As a result, 165 studies were retrieved. The search in *Scielo.br* was performed using the term “*Gaucher disease*” including studies published until October 2012; as a result, 10 additional studies were retrieved.

The abstracts of 175 studies were then reviewed, but only 33 met the inclusion criteria and were analysed (142 were excluded). Based on the review of their bibliographical references, two additional studies [7;8] were identified and included in the present literature review. Thus, 35 articles were read entirely; seven of them were later excluded: although they referred to the nutritional parameter studied, they did not present the specific corresponding data or analysed data from patients with Gaucher type I and III. Twenty-eight papers were included in the present literature review. The description of the search results is shown in Figure 1.

3 RESULTS

The 28 studies included in our review were very heterogeneous. In addition, most of them included a small sample and were retrospective and non-controlled (Tables 1 and 2). According

to their focus, they selected studies were grouped considering three aspects of the disease: 1) development of children and adolescents during pre- and post-ERT periods (n=17); 2) abnormalities in energy metabolism that remained during ERT (n=10); 3) abnormalities in metabolic status arising after ERT (n=2, with one of them [9] also providing data related to the aspect of energy metabolism).

3.1 Growth of children and adolescents in the pre- and post-ERT periods

The growth of children and adolescents with GD type I has been monitored by researchers from different countries. They have observed a high prevalence of underweight and reduced height in children and adolescents with GD type I before ERT (Table 1) [8;10-22]. Ten of these studies have compared the basal data with different periods of ERT: when the same study presented data of different times, we considered the data of the first evaluation after the beginning of ERT (Table 1).

One study conducted in South Africa (n=9) analysed the efficacy of low doses of imiglucerase ($\pm 10 \text{ UI/kg}$ every 2 weeks): weight and height were assessed at the beginning and at the end of the follow-up period. Results showed the number of kilograms and centimetres gained by patients after each year of follow-up: patients grew a mean of 5.6 cm per year and their weight increased significantly over time at a mean of 3.9 kg per year [23].

A study including children with GD in Spain (n=19) associated growth with the levels of insulin-like growth factor (IGF) before and after ERT. Before ERT, there was a positive correlation between the standard deviation of height and that of the IGF-I and IGF binding protein 3 (IGFBP-3). One year after initiating ERT, IGF-I and IGFBP-3 levels were normalised [24].

3.1.1 Delayed puberty and evolution without treatment

Two studies performed in Israel [14;25] assessed growth and pubertal development in treated and untreated patients. The first study found that growth deceleration in untreated patients occurred from 3-5 years old and that height decreased significantly in later childhood. However, at the end of the growth period, the difference between the achieved final height and the target height was not significant, even considering the presence of pubertal development delay in 60% of patients, regardless of the patient being or not on ERT. Delayed growth and puberty were more frequent in patients with more severe disease types [14]. The second study compared mean and standard deviation of height and weight in two groups (untreated: n=34; treated: n=29) at baseline and after three years of follow-up. The mean of z-score of untreated patients at baseline and at the end of the follow-up were respectively: height=-0.39; -0.38; weight=+2.30; +4.83; and the mean of treated patients at baseline and the end of follow-up were: height=-1.18; -0.60; weight=-0.84; -0.25. The authors have not specified the number or percentage of patients with growth retardation [25].

3.2 GD metabolic disorders which remain during ERT

Four studies assessed the basal metabolic rate (BMR) of GD patients by indirect calorimetry. The first of these studies was conducted by Barton et al [26], who assessed BMR in 25 untreated patients with GD type I and 92 healthy controls. The BMR of patients and controls was compared to the predictive equation of Harris-Benedict. The BMR of controls was 5%, while that of patients was 44% higher than the BMR predicted by the equation. The second study was conducted by Corssmit et al [27], who assessed BMR in seven untreated adult patients with GD type I and seven healthy controls: patients showed BMR approximately 24% higher than that of controls. In the third study, Hollak et al [28] continued the study conducted by Corssmit, in which the BMR of the seven patients was reviewed after 6 months of treatment with alglucerase. By comparing the measured BMR values – as predicted by the equation of Harris-Benedict in the

pre-treatment period – it was found that they were 29% higher than the expected and, after 6 months of treatment, it remained 20% higher. Finally, in a study involving Brazilian patients, whose mean time of ERT with imiglucerase was 5 years (n=12), it was found that BMR was 27% higher than that of healthy controls [29].

In addition to energy expenditure, other aspects of metabolism were evaluated by other studies, especially regarding glucose metabolism and insulin resistance during pre- and post-treatment periods. A summary of these studies is shown in Table 2 [7;9;27;28;30-32].

3.3. Abnormalities arising during ERT

A study conducted by Hollak et al [28] comparing data from pre- and post-ERT periods and involving seven adult patients showed that six of them had gained weight after 6 months of treatment (mean 1.7 kg). Langeveld et al [33] reported changes in the metabolic status of adult patients undergoing ERT. The study included the follow-up of 42 patients – 35 of them were on ERT – and investigated the relationship between ERT and weight gain, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). Before ERT, there were 16% of overweight, the median BMI was 23.3kg/m², and no case of type 2 DM was found. After ERT was initiated, the median BMI increased to 25.7kg/m², the prevalence rate of type 2 DM went up to 8.2%, and insulin resistance and overweight rates were respectively 6% and 56%. The untreated patients (n=7) showed initial overweight rate of 14% and, after 8 years, there was a 57% prevalence rate; no cases of insulin resistance or type 2 DM were reported. A study in Turkey evaluated insulin resistance in ERT patients with GD and without overweight (n=14), and showed that they had higher levels of fasting insulin, post-load glucose and insulin when compared to controls. Elevated insulin levels in GD type I patients were positively correlated with free fatty acid, triglyceride, and severity score [9].

4 – DISCUSSION

The studies found in the present review were very heterogeneous: many analyzed data from patients with GD type I and III, or children/adolescents and adults jointly, for instance. It was therefore necessary to reanalyse the data presented in the original tables focusing only on the outcomes of interest. In some cases, the studies did not show complete data regarding treatment, not including dose, treatment duration, or type of treatment used. In addition, most of them had small sample size and were retrospective and cross-sectional studies, what certainly limited our conclusions.

4.1 Growth of children and adolescents in the pre- and post-ERT periods

The results of the studies were presented in a very different manner: most did not specifically address growth-related variables (weight and height), mentioning only one of them (Table 1). Furthermore, several different units of measure were used to show the results: percentile [18], z-score [10;13-15;21;22;25], increase in centimetres or kilograms [23]. Regarding patients' age (Table 1), some researchers collected this variable during the diagnostic period and others during the beginning of the treatment, some used the mean age, whereas others worked with age groups [12;14;22], and others presented tables from which data of interest were collected [11;15-17;20]. Thus, comparisons among the studies could not be made.

The studies showed that untreated children and adolescents had both weight and height below the expected rates for their ages. In addition, when there were early clinical manifestations of the disease, GD was often more severe and growth rates were even more impaired. In general, the studies indicated that ERT had a very positive effect on the growth of children and adolescents, causing a catch-up and a significant improvement in z-score indexes of weight and height. Yet, it was unclear whether the group of patients with GD, as well as their improved indexes, could fully meet the expectations of growth based on their genetic heritage. In this

regard, attention should also be devoted to children and adolescents who apparently have a proper growth level, given that it may be below the growth expected for their age when compared to the height of their parents [14; 34].

In addition to weight deficit, we also observed that adolescents with GD type I had pubertal development delay [14]. At first, the treatment led to resumption of optimal growth levels and adjustment to the different stages of puberty [34]. It was also suggested that growth retardation could be related to changes in the IGF axis of untreated children and adolescents [24]. Considering the heterogeneity of the disease, it is very important that researches aimed at a better understanding of the factors that interfere with the metabolism of patients continue to be conducted.

The studies did not fully determine the necessary amount of enzyme for the optimum development of children and adolescents: some researches have shown good results with low doses, whereas others have demonstrated good results with high-dose regimens; however, they have not clarified the severity score and the patients' age at the beginning of the treatment. Since ERT is an expensive treatment, it is crucial that patients are monitored by a multidisciplinary team – preferably in reference centres, for the adequate identification of the lowest sufficient dose to reverse the current symptoms and prevent possible damages. Furthermore, it is important to point out that the clinical outcome of patients found in studies in the past two decades may have been influenced by other factors besides the treatment with ERT, such as better nutritional intake.

4.1.1 Delayed puberty and evolution without treatment

According to studies conducted in Israel [14;16;25], delayed pubertal development in patients with untreated GD did not interfere with their growth target. Therefore, it seems possible that patients with mild GD may have adequate development without treatment. In agreement with the initial hypotheses and according to all the studies reviewed, we found that: 1) the prevalence

of low weight and height is high in untreated patients from different countries; 2) ERT has beneficial effects on these parameters; however, it was not possible to determine whether it can effectively normalise them, since the studies compared the patients' growth with the population's growth instead of comparing it with their target of growth based on their parents' height; such evaluation was only assessed in the study by Kauli et al [14]; 3) some patients could reach their target growth even without treatment [14;16;25]; 4) in relation to the dose required for adequate development, there seems not to be a consensus on the fact that higher doses are more effective in solving growth problems: one study has found good results with low doses [23], whereas another one has showed that the results are dose-dependent and more severe patients require a greater amount of enzyme [18]. Further studies may clarify this aspect of growth in patients with GD type I.

4.2 Metabolic disorders of GD that ERT cannot revert

Studies evaluating the energy metabolism of patients using indirect calorimetry have suggested that the disease causes hypermetabolism [26-29], which would be responsible for inadequate growth in untreated children and adolescents. At first, this hypermetabolism is not observed in other lysosomal diseases with hepatosplenomegaly [26]. After 6 months of ERT, a small decrease in energy expenditure was observed in the seven patients evaluated before and after ERT [28]. However, these patients with BMR 30% higher than the one estimated by the equation remained with 20% above the expected. This result is consistent with that found by Doneda et al [29], whose patients, continued to have higher BMR than their controls after 5 years of ERT with imiglucerase, hence indicating that the treatment could not normalise the energy expenditure of patients with GD. Langeveld et al [35] evaluated whether the hypermetabolism of patients participating in the research conducted by Corssmit [27] and Hollak [28] was associated

with thyroid disease; no associations were found between these variables. Despite some hypothesis on the relation between hypermetabolism and GD, it remains unclear.

Patients with GD showed impaired glucose metabolism [27;28]. In addition, when compared to controls, the following changes were found in GD patients undergoing ERT: lower plasma adiponectin levels [30], higher levels of glucosylceramide in patients than in baseline controls [7;31], partial normalisation of glucosylceramide levels after 72 months of treatment [7], higher levels of post-load glucose, insulin, triglycerides, and fatty acids [9], and greater concentration of ganglioside GM3 in plasma [31;32]. These changes have indicated that, despite the efficacy of the treatment in solving some manifestations of the disease, it has not been as effective in treating certain metabolic changes. The hypothesis proposed in the present review that ERT shows limitations in solving some GD metabolic problems seems to be corroborated by the studies analysed; therefore, further studies and longer follow-up periods may contribute to better understanding both the mechanism of the disease and its evolution.

4.3 Abnormalities associated with ERT: overweight, insulin resistance, and type 2 DM

A study conducted by Langeveld et al [33] in the Netherlands, with a cohort of 49 patients, identified a higher percentage of patients with type 2 DM and overweight after some years of ERT. The development of type 2 DM may be related to the several changes found in the glucose metabolism of patients with GD.

The prevalence of overweight was not different from that observed in studies involving the general population; yet, overweight onset was quite different: GD patients started presenting lower levels of weight when ERT was initiated (even considering organomegalies). Hence, weight gain was more significant than in the general population. According to the author, one of the reasons for this finding was that ERT reduced the hypermetabolism of GD, but without the proportional adjustment of energy intake by patients, thus resulting in a higher level of weight

gain. Regarding children and adolescents, this caloric difference would be directed to growth and would explain why they have not shown the same trend of overweight observed in adults undergoing ERT.

According to a study conducted by Ucar et al [9], it is possible that patients with more severe GD have a reduction in insulin sensibility and a greater tendency to develop type 2 DM, even without being overweight. Additional studies with larger numbers of patients and other populations are needed to verify this hypothesis.

Another consideration relates to differences in parameters due to age at the beginning of treatment: it is possible that the adverse effects observed in patients who started ERT in an older age are different from those who started treatment at an early age. There is no consensus about the dose required to achieve a cost-effective adequate and therapeutic measures advisable to avoid possible long-term adverse effects, such as weight gain and insulin resistance, as described in some studies. Currently, this information is even more relevant as new enzymes have been approved, and it is important that doctors and patients have consistent information about each of them in order to choose the best treatment.

5 CONCLUSIONS

Most studies have not specifically addressed growth and metabolism and GD. Nevertheless, several studies have dealt with this topic, especially regarding the growth retardation rate of children and adolescents and the delayed puberty in untreated adolescents. Although some changes in metabolism remained, ERT contributed to normalise the development of children and adolescents. Studies have also shown that some patients with milder disease may have adequate growth without treatment. As for adults, ERT seemingly causes weight gain, insulin resistance, and development of type 2 DM.

According to the available literature, it is not possible to determine if hypermetabolism is a characteristic of GD, if it is caused by factors also found in other chronic diseases, or even if it correlates with the severity of the clinical manifestations of patients, which has an impact on the establishment of the prognosis or management. We believe that further studies, especially controlled and longitudinal studies including an adequate sample size, are needed to address these gaps in knowledge.

ACKNOWLEDGMENTS: We are grateful to the post-graduate program in Medicine: Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), the staff of the “Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul” (State Reference Centre for diagnosis, monitoring and treatment of patients with Gaucher disease in Rio Grande do Sul) Brazil and the FIPE/HCPA.

REFERENCES CITED

1. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A: Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol* 2004, 41(4) Suppl.5: 4-14.
2. Mistry PK, Cappelini MD, Lukina E, Özsan H, Pascual SM, Rosebaum H, Solano MH, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman NP, Massenkeil G: Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011, 86(1): 110-115.
3. Hruska KS, LaMarca ME, Sidransky E: Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: *Gaucher disease*. Edited by Futerman AH & Zimran A, Boca Raton: CRC Taylor & Francis; 2007, 13-48.
4. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A: Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004, 163:58-66.
5. Grabowski GA: Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004, 144:S15-9.
6. Mistry PK, Abrahamov A: A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Bailliers Clin Haematol* 1997, 10:817-38.
7. Groener JEM, Poorthuis BJHM, Kuiper S, Hollak CEM, Aerts JMFG: Plasma glucosylceramide and ceramide in type 1 Gaucher disease patients: Correlations with disease severity and response to therapeutic intervention. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1781 (1-2):72-8.
8. Shehi B, Boçari G, Vyshka G, Xhepa R, Alushani D. Gaucher's Disease in Albanian Children: Casuistics and Treatment. *Iran J Pediatr* 2011, 21(1):1-7.
9. Ucar SK, Coker M, Argin M, Akman S, Kara S, Simsek DG, Darcan S: A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab* 2009, 96(1):50-51.
10. Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y: Type 1 Gaucher disease: phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis* 1998, 24(1):73-81.
11. MacKenzie JJ, Amato D, Clarke JT: Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: the early Canadian experience. *CMAJ* 1998, 159(10):1273-8.
12. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD: The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arc Pediatr Adolesc Med* 2006, 160: 603-608.
13. Ben Turkia H, Riahi I, Azzouz H, Ladab S, Cherif W, Ben Chehida A, Abdelmoula MS, Caillaud C, Chemli J, Abdelhak S, Tebib N, Ben Dridi MF: Phenotype and mutational spectrum in Tunisian pediatric Gaucher disease. *Tunis Med* 2010, 88(3): 158-62.
14. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, Phillip M, Yaniv Y, Cohen IJ: Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy. *Isr Med Assoc J* 2000, 2(2):158-163.

15. Grigorescu Sido P, Drugan C, Cret V, Al-Kzouz C, Denes C, Coldea C, Zimmermann A: Outcome of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I. The Romanian experience. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30(5):783-9.
16. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, Zimran A: Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *Q J Med* 1993, 86(9):565-73.
17. Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M, Baralle F, Gornati R, Berra B, Agosti E: Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 1994, 344(8938):1679-82.
18. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, Weinreb NJ: Acceleration of retarded growth in children with Gaucher Disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996, 129(1):149-153.
19. Oliveira MCLA, Oliveira BM, Queirós E, Viana MB: Aspectos clínicos e nutricionais da doença de Gaucher: estudo prospectivo de 13 crianças em um único centro. *J Pediatr (Rio J)* 2002, 78(6):517-522.
20. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Freigeiro D, Aversa L, Graciela E, Kohan R: Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type Gaucher Disease. *J Pediatr* 2007, 151:197-201.
21. Sobreira EAP, Bruniera P: Avaliação de dois anos de tratamento da doença de Gaucher tipo I com terapia de reposição enzimática em pacientes do estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008, 30(3):193-201.
22. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J: Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008, 122(6):1182-90.
23. Heitner R, Arndt S, Levin JB: Imiglucerase low-dose therapy for paediatric Gaucher disease--a long-term cohort study, *S Afr Med J* 2004, 94(8):647-51.
24. Rite S, Baldellou A, Giraldo P, Labarta JI, Giralt M, Rubio-Felix D, Guallar A, Perez-Calvo JI, Mayayo E, Ferrandez A, Pocovi M: Insulin-like growth factors in childhood-onset Gaucher disease. *Pediatr Res* 2002, 52(1):109-12.
25. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Bdolach-Avram T, Zimran A, Elstein D: Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2002, 19(6):389-97.
26. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS: Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism* 1989, 38(12): 1238-1243.
27. Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA: Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80(9): 2653-2657.
28. Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA, van Oers MH: Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *Am J Med* 1997, 103(3):185-191.

29. Doneda D, Lopes AL, Oliveira AR, Netto CB, Moulin CC, Schwartz IV: Gaucher disease type I: Assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil. *Blood Cells Mol Dis* 2011, 46(1):42-46.
30. Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P, Hollk CE, Sauerwein HP, Simons P, Aerts JM: Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism* 2007, 56(3):314-319.
31. Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JE, Hollak CE, Aerts JM, Serlie MJ: Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93(3):845-851.
32. Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE: Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008, 389(1-2):109-13.
33. Langeveld M, de Fost M, Aerts JM, Sauerwein HP, Hollak CE: Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2008, 40(3):428-32.
34. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Wisch JS: Gaucher Disease Recommendations on Diagnosis, Evaluation, and Monitoring. *Arch Intern Med* 1998, 158(16):1754-1760.
35. Langeveld M, Endert E, Wiersinga WM, Aerts JM, Hollak CE: Hypermetabolism in Gaucher disease type I is not associated with altered thyroid hormone levels. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30(6):985.

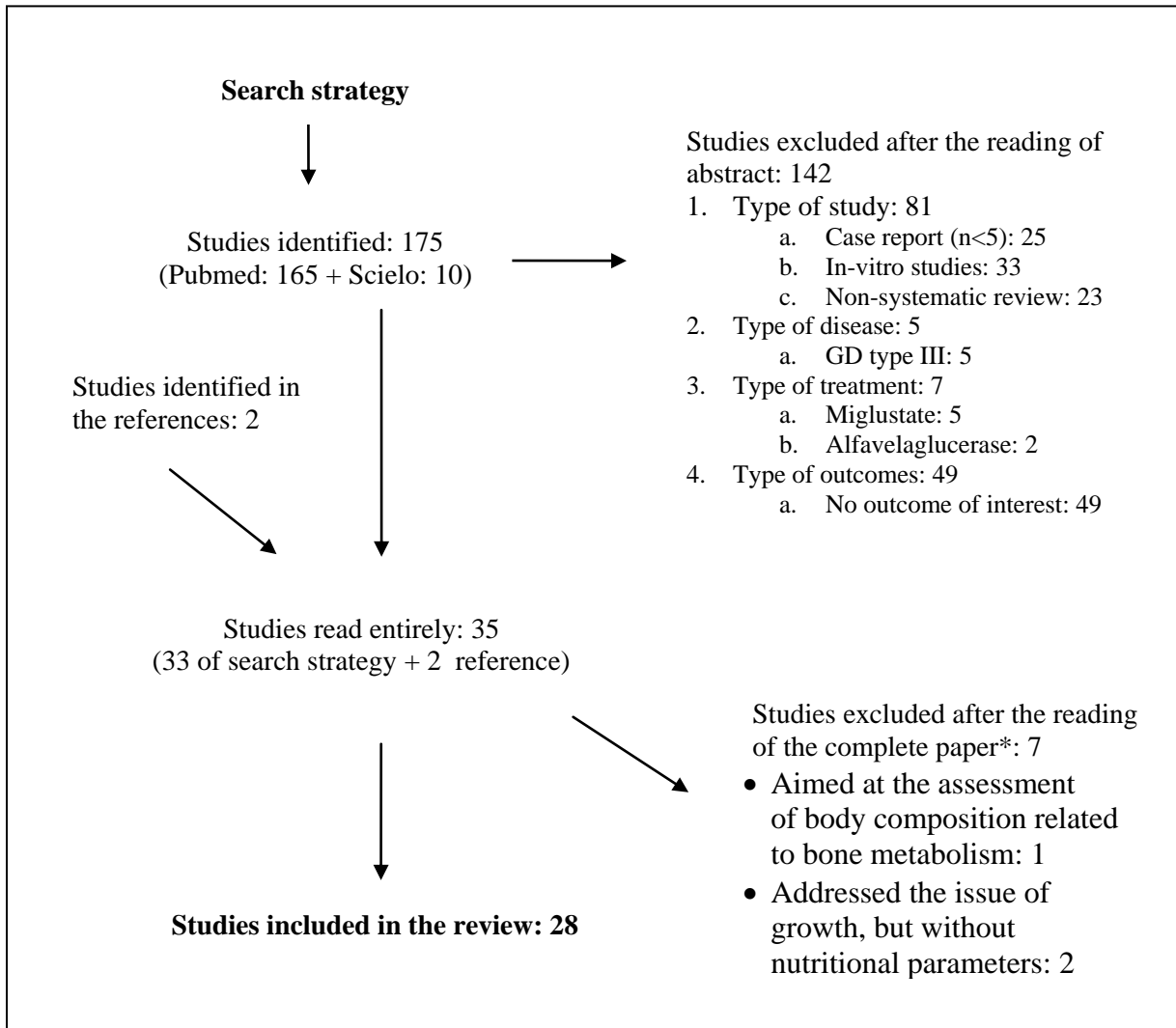


Figure 1 Diagram of the search strategy used in this review (for further details, see section Material and Methods).

**did not meet the inclusion criteria*

Table 1 Summary of weight and height in the pre and post-enzyme replacement therapy (ERT) in children and adolescents with type I Gaucher Disease

Country	Authors	BEFORE ENZYME REPLACEMENT THERAPY					AFTER ENZYME REPLACEMENT THERAPY				
		Sample <18 years (n)	Mean age at diagnosis or presentation (yo)	Mean age at baseline or evaluation (yo)	Low weight (<p5) (%)	Low height (<p5) (%)	Growth retardation (%)	Sample <18 years at the beginning of ERT (n)	Time on ERT (years)	Mean dosage of imiglucerase	Improved percentile or z-score of height (%)
Japan	Ida et al 1998[10]	19	2.7	7.4	10	74	74	-	-	-	-
Canada	MacKenzie et al 1998 [11]	15	-	-	-	-	47	-	-	-	-
ICGG ^a	Kaplan et al 2006 [12]	496	-	-	-	34	-	-	-	-	-
Tunisie	BenTurkia et al 2010 [13]	11	4.2	8.2	-	-	36	-	-	-	-
Albania	Shehi et al 2011 [8]	8	-	-	-	-	25	-	-	-	-
Israel	Kauli et al 2000 [14]	30	-	5.1	-	-	63 ^b	11/30	1-7	30UI/kg/mo ^d	- ^e
Romanian	Grigorescu et al 2007 [15]	6	7.9	14.5	-	33	-	6/6	1.5	45 UI/kg/inf	- ^f
Israel	Zevin et al 1993[16]	30	5.6	9.9	27	33	33	6/30	1	30UI/kg/mo	50
Italy	Bembi et al 1994[17]	6	-	10.2	50	50	-	6/6	1.1	43UI/kg/mo	50
USA	Kaplan et al 1996[18]	18	4.5	-	-	50	50	18/18	1	48 UI/kg/inf	71
ICGG ^a	Kaplan et al 1996[18]	81	6.6	-	-	48	48	36/81	1.5	-	64
Brazil	Oliveira et al 2002 [19]	13	5.8	-	15 ^c	36 ^c	-	13/13	-	-	55
Argentina	Drelichman et al 2007 [20]	5	5.2	6.2	60	60	80	5/5	1.2	-	80
Brazil	Sobreira; Bruniera 2008 [21]	41	-	-	-	46 ^c	-	41/41	2	35 UI/kg/inf	77
ICGG ^a	Andersson et al 2008 [22]	702	-	-	-	42	-	702/702	8	39 UI/kg/inf	- ^g

Yo= years old; ICGG= *International Collaborative Gaucher Group*

a- Anderson et al 2008 included the patients of the study by Kaplan et al 2006 and 1996

b- 63% of patients with growth retardation in childhood (19/30)

c- Less than or equal to score 2 standard deviation

d- The patients received 2.3U/kg 3 times weekly, i.e., 30U/kg/month. In children whose bone disease had worsened the dose was increased to 30U/kg every 2 weeks

e- The author shows the mean of standard deviation score for the height of the group without the individual patients' data, but noted that the growth velocity gradually increased

f -The author reported that patients normalised their growth, however did not show the corresponding data

g -The median height z score for the study population was -1.4 at baseline and improved to -0.3 after 8 years of ERT, similar to the median for normal population.

Table 2 Gaucher disease: summary of the metabolic abnormalities described in treated and untreated patients

Authors	Country	Sample	Study objective	Results
Corssmit et al 1995 [27]	The Netherlands	7 untreated patients and 7 healthy controls	Assessing the metabolism of glucose and fatty acids	After continuous infusion of [3- ³ H] glucose, basal glucose production was approximately 30% higher in patients than in controls, while insulin concentration was also slightly higher in patients. The differences in basal glucose production were not associated with the concentration of plasma insulin or other glucoregulatory hormones.
Hollak et al 1997 [28]	The Netherlands	7 pre and post ERT patients and 7 healthy controls	Evaluating the effect of ERT on the clinical and metabolic parameters	Continuation of Corssmit's study and reassessment of parameters after 6 months of ERT. Increased basal glucose production persisted even with the use of ERT. Patients gained weight in this period.
Langeveld et al 2007 [30]	The Netherlands	26 pre and post ERT patients and 26 healthy controls	Comparing serum adiponectin before and during treatment	GD disease patients showed reduced levels of adiponectin. There was no correlation between the levels of adiponectin, glucose and insulin. After ERT, the levels of adiponectin increased, but remained below those of the controls.
Langeveld et al 2008 [31]	The Netherlands	6 patients (3 on ERT and 3 untreated) and 6 healthy controls	Studying the influence of glycosphingolipids storage in the metabolism of glucose and fatty acids.	At basal state, the levels of glucosylceramide and ganglioside GM3 in plasma were higher in patients than in controls. The IMGU was lower in patients (n=5) than in controls. The suppression of lipolysis by insulin was observed to be less effective in patients with GD.
Groener et al 2008 [7]	The Netherlands	Baseline: 27 patients, 15 pre and post treatment (13 in ERT and 2 in SRT) and 16 control subjects	Determining the levels of glucosylceramide and ceramide	At basal state, 27 patients were compared with 16 controls and showed glucosylceramide levels greater than three times that of the controls, while the ceramide levels were observed to be slightly lower. Regarding the basal state, patients showed a significant decrease in glucosylceramide levels and a slight increase in ceramide levels. A partial normalization of glucosylceramide levels was observed over 72 months.
Ghauharali - van der Vlugt et al 2008 [32]	The Netherlands	40 treated patients and 30 healthy controls	Determining ganglioside GM3 in the plasma	Glucosylceramide and ganglioside GM3 concentrations in plasma were significantly higher than those observed in the controls. Also, the concentrations found for splenectomized patients were higher than those of non-splenectomized patients. In comparison with non-splenectomized patients, the referred concentrations were higher in splenectomized patients. Plasma concentrations of ganglioside GM3 have significantly correlated with plasma chitotriosidase activity, the severity of the disease and hepatomegaly.
Ucar et al 2009 [9]	Turkey	14 patients undergoing ERT (not overweight) and 14 healthy controls	Assessing insulin resistance in ERT patients (not overweight).	One patient had insulin resistance. The difference between the median glucose of patients (114±5mg/dL) and that of the post-load controls (103±15.7mg/dL) was significant. Insulin levels were significantly higher in patients than in controls. Triglycerides and fatty acids were also higher in patients with GD. High insulin levels were positively correlated with free fatty acids, triglycerides and severity score.

Methodology: All study is case-control.

GD- Gaucher disease; ERT- Enzyme Replacement Therapy; IMGU- glucose insulin mediated glucose uptake; SRT- Substrate Reduction Therapy.

5.2 ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I

Divair Doneda^{1,2,3}; Suzana D Mittelstadt⁴; Filippo Vairo³; Cileide C Moulin^{2,5,6};

Ida VD Schwartz^{1,3,7,8}

O presente artigo está sendo preparado para ser submetido à Revista *Food Cells
Molecules and Diseases*.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE UMA COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER TIPO I

Divair Doneda^{1,2,3}; Suzana D Mittelstadt⁴; Filippo Vairo³; Cileide C Moulin^{2,5,6};

Ida VD Schwartz^{1,3,7,8}

1. Curso de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas; Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
2. LTD/COMGRAD Nutrição, Faculdade de Medicina, UFRGS,
3. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
4. Acadêmica de Medicina, UFRGS, Porto Alegre,
5. Departamento de Medicina Interna- Faculdade de Medicina, UFRGS, , Brasil
6. Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição/Hospital de Clínicas de Porto Alegre – CESAN/HCPA
7. Departamento de Genética, UFRGS
8. Laboratório B.R.A.I.N, UFRGS

Resumo

A doença de Gaucher (DG) pode apresentar ausência (DG tipo I) ou presença (DG tipo II e tipo III) de comprometimento neurológico e caracteriza-se pela heterogeneidade clínica. O tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE) tende a melhorar o quadro clínico associado, mas o seu efeito em parâmetros nutricionais é pouco estudado. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional, dos pacientes com DG tipo I em acompanhamento no *Centro de Referência do RS*. **Metodologia:** O estado nutricional dos pacientes atendidos no centro (n=35; masculino=18; <18 anos=4; média de idade: 35±16 anos; 29 em TRE) foi avaliado por meio de peso, estatura, circunferência abdominal e Índice de Massa Corporal (IMC) e correlacionado com variáveis clínicas, níveis de ferritina e perfil lipídico. **Resultados:** Entre os 31 adultos, quatorze apresentaram sobrepeso ou obesidade grau I, todos os pacientes <18 anos estavam com índices de peso e estatura para a idade adequados. A idade dos pacientes apresentou alta correlação com o IMC e com o nível de ferritina. O IMC apresentou correlação com a ferritina e esta com o colesterol total e com o LDL-colesterol. O colesterol total apresentou correlação com o HDL, com o LDL e uma correlação negativa com a quitotriosidase. O subgrupo que iniciou o tratamento com idade >18 anos (n=16) teve um aumento significativo de IMC após a TRE ($p=0,001$) e tanto sua idade de início de tratamento quanto a atual apresentaram correlação com o IMC e este com a ferritina sérica. O subgrupo de pacientes que iniciou a TRE até 16 anos tiveram um aumento significativo no índice de score-z para estatura e IMC (respectivamente: $p=0,004$ e $p=0,032$). **Conclusão:** A TRE parece normalizar o crescimento de crianças e adolescentes. A idade dos pacientes com DG tipo I parece estar associada com um ganho de peso maior do que o da população em geral. Além disso, a idade e IMC parecem associar-se aos níveis de ferritina nesses pacientes.

Palavras-chave: doença de Gaucher, estado nutricional, terapia de reposição enzimática.

1. Introdução

A doença de Gaucher (DG) é uma doença lisossômica que resulta de mutações no gene que codifica a enzima glicocerebrosidase (EC 3.2.1.45). A ausência ou a baixa atividade dessa enzima, que atua no metabolismo dos esfingolípídeos, conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato, a glicosilceramida, nos macrófagos dos tecidos causando as manifestações clínicas da doença (Grabowski et al 2012). A DG é uma doença pan-étnica e estima-se uma incidência inferior a 1/60.000 recém-nascidos vivos (RNs) em populações não-judias; além disso, é o distúrbio genético mais comum em descendentes de judeus Ashkenazi com uma incidência estimada de 1/850 RNs (Mistry et al 2011). Os pacientes com DG apresentam variação quanto ao seu fenótipo clínico, e isso está relacionado ao tipo de mutação no gene *GBA* e às proteínas, substratos e ao metabolismo de cada indivíduo, sendo que a maioria desses fatores ainda não está bem elucidado.

A literatura descreve três tipos de DG: a) o tipo I é o mais frequente e caracteriza-se pela presença de quadro visceral (hepatoesplenomegalia, comprometimento ósseo) e hematológico (anemia e plaquetopenia), e pela ausência de comprometimento do sistema nervoso central; b) o tipo II no qual as manifestações clínicas são muito precoces e há comprometimento neurológico importante e grave; c) o tipo III, semelhante ao tipo II, porém menos precoce e menos grave (Grabowski et al 2009).

Os pacientes também podem apresentar hiperferritinemia (Stein et al 2010), alterações do perfil lipídico (Stein et al 2011) e aumento da glicemia (Langeveld et al 2008), cujas causas ainda não estão bem esclarecidas. A hiperferritinemia é um achado frequente na DG antes do tratamento e alguns pacientes continuam a apresentá-la mesmo em TRE. As causas para a persistência da hiperferritinemia ainda não são inteiramente conhecidas (Stein et al 2010). Há relatos de baixos níveis da lipoproteína de alta densidade HDL-colesterol (HDL) em pacientes

com DG, persistentes mesmo com o tratamento, cujas causas ainda não foram bem compreendidas. Nestes pacientes, não foram encontrados danos vasculares associados (de Fost et al 2009).

Atualmente, o tratamento de escolha é o da terapia de reposição enzimática (TRE), disponível a partir da década de 90, cuja resposta é distinta de acordo com os tipos da DG, sendo os pacientes do tipo I os que melhor respondem a ela. Neste sentido, o monitoramento do estado nutricional pode ter papel relevante nesse acompanhamento. Este trabalho pretende avaliar o estado nutricional dos pacientes com DG tipo I em acompanhamento no Centro de Referência do Rio Grande do Sul (CRDG/RS).

2. Pacientes e métodos

Amostra de conveniência. Estudo longitudinal com acompanhamento médio de 7 anos.

2.1 Pacientes: Para serem incluídos no estudo, os pacientes preencheram os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico bioquímico de DG (atividade diminuída da beta-glicosidase em leucócitos ou fibroblastos); presença de tipo I da doença, de acordo com avaliação do médico assistente; estar em acompanhamento no CRDG/RS e concordar em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Avaliação do estado nutricional: Para avaliação do estado nutricional foram utilizadas as seguintes medidas: estatura e IMC para a idade para os adolescentes, com valores expressos através do escore-z e IMC e circunferência da cintura para os adultos (Alberti et al 2009). As medidas antropométricas de peso, estatura e circunferência da cintura foram coletadas no dia da última consulta. A classificação do estado nutricional foi realizada com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WHO 1995) para adultos e nas de 2007 (WHO 2007) para adolescentes. Considerou-se criança a pessoa com até doze anos de idade incompletos e adolescente, aquela entre doze e dezoito anos de idade (BRASIL, ECA, 1990).

2.3 Dados clínicos: Informações relativas ao estado clínico, dados do tratamento e parâmetros laboratoriais foram obtidas por meio de revisão dos prontuários médicos. O diagnóstico de hepatomegalia e esplenomegalia foi realizado a partir de exames de imagem.

2.4 Análise estatística: A análise de dados foi feita para o grupo em geral e para subgrupos de acordo com faixa etária e período de tratamento. A análise estatística foi realizada no SPSS (SPSS for Windows, 18.0). A estatística descritiva foi apresentada em média e desvio padrão ou mediana e quartil 1 e 3. Para avaliação da normalidade da distribuição das variáveis utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos e subgrupos foram utilizados: teste *t* de Student (variáveis paramétricas), ou teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis não paramétricas), para comparação de medidas múltiplas o ANOVA para medidas repetidas. Para comparação de variáveis antes e após o tratamento foi utilizado o teste *t* para amostras pareadas (variáveis paramétricas), ou o teste de Wilcoxon (variáveis não paramétricas). Para variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Para a análise de correlação entre as variáveis foi utilizada a correlação de Pearson (variáveis paramétricas), ou a de Spearman (variáveis não paramétricas). O nível de significância adotado foi de 5%.

2.5 Aspectos éticos: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil (Protocolo 11/0132).

3. Resultados

À época da realização do estudo, trinta e cinco pacientes com DG tipo I eram acompanhados no CRDG/RS. As informações relativas ao estado clínico/nutricional, dados do tratamento e parâmetros laboratoriais desses pacientes encontram-se na Tabela 1. Entre eles, seis não se encontravam em tratamento: um paciente adulto teve reação alérgica grave à enzima imiglucerase (*Genzyme Corp*, Allston, EUA); quatro ainda estavam em avaliação; e o último abandonou o tratamento após 13 anos.

A medida da circunferência da cintura encontrava-se acima da referência para 11 dos pacientes que estavam com sobrepeso ou obesidade e para um que apresentava peso adequado. Os adolescentes em TRE (n=3) estavam com escore-z adequado para peso e estatura.

Os dados das associações entre idade, IMC, ferritina e perfil lipídico encontram-se na Tabela 2. Em relação a doenças cardiovasculares, 9 pacientes tem hipertensão, um dos quais já teve um acidente vascular cerebral.

O grupo que iniciou o tratamento com idade >18 anos (n=16) teve um aumento significativo de IMC após a TRE ($p=0,001$) e tanto sua idade de início de tratamento quanto a atual apresentaram correlação com o IMC, o qual também associou positivamente com a ferritina sérica (Tabela 2). O grupo que iniciou o tratamento com idade menor do que 16 anos e cujos dados prévios estavam disponíveis (n=10) apresentou um aumento significativo de escore-z de estatura e IMC (respectivamente: $p=0,004$; $p=0,032$). A média de idade de início de tratamento e de tempo de seguimento foi de 9 ± 4 e 8 ± 3 anos, respectivamente com dose de enzima de 30UI/kg/inf. (Tabela 3).

4. Discussão

A maioria dos pacientes avaliada neste estudo encontrava-se com peso adequado, no entanto, mais de um terço deles apresentava excesso de peso. Os adolescentes se encontravam com o escore-z adequado para peso e estatura. A avaliação da circunferência da cintura foi realizada somente para pacientes adultos e 12 deles apresentaram índices superiores ao indicado.

O IMC apresenta limitações quando utilizado como único parâmetro de determinação do estado nutricional para os pacientes com DG tipo I, pois ele pode encontrar-se distorcido pelas visceromegalias comuns nesses pacientes. Relacionar este índice com as características da doença e com outros indicadores de estado nutricional pode auxiliar na minimização de vieses. A medida da circunferência da cintura constitui-se em um parâmetro importante para monitorar a obesidade

abdominal, fator de risco para síndrome metabólica (Alberti et al 2009) e Diabetes Mellitus tipo 2, tendo em vista a suscetibilidade desses pacientes (Langeveld et al 2008; Ucar et al 2009). Contudo, essa medida pode ser afetada pelas organomegalias, sendo conveniente compará-la com outros parâmetros, tais como: ecografia, ressonância, etc.

Neste estudo, nove pacientes apresentaram sobrepeso e 5 obesidade grau I, sendo que um deles ainda não havia iniciado a TRE. Estes resultados estão em concordância com os de Langeveld et al (2008) que encontraram uma alta prevalência de excesso de peso nos pacientes após a utilização de TRE (Langeveld et al 2008). Nos pacientes que iniciaram a TRE na idade adulta, houve um aumento significativo do IMC entre o período pré-tratamento e o atual. Contudo, não se encontrou correlação significativa entre o IMC e o tempo de tratamento. Em um estudo populacional realizado em uma capital brasileira com adultos de ambos os sexos (n=1341) os pesquisadores constataram um aumento superior a 10% em relação ao IMC que os indivíduos possuíam aos 20 anos de idade (Coelho, Assis, Moura 2009). Em um estudo populacional realizado na Inglaterra (n=23626) encontrou-se os seguintes dados: aumento progressivo no IMC das mulheres com a idade, mas no IMC dos homens constatou-se um platô entre os 40 e 70 anos de idade (Meeuwssen, Horgan, Elia 2010). Uma análise dos dados de idade e IMC da coorte de Pelotas/RS encontrou uma correlação de 0,19 entre as variáveis (informação pessoal do pesquisador). Por esses trabalhos, vê-se que o aumento de IMC com a idade é um dado comum na população em geral, no entanto, não com uma correlação tão alta quanto a encontrada em neste grupo, o que leva a pressupor que existe outro fator atuando nestes pacientes.

O subgrupo que iniciou a TRE antes de 16 anos de idade teve um aumento significativo no índice de escore-z para estatura, contudo 2 pacientes (paciente 3 e 4 da Tabela 3) não atingiram a estatura considerada adequada. O paciente 4 iniciou o tratamento em idade mais tardia (TRE aos 15 anos), o que não foi o caso do paciente 3 (TRE aos 7 anos). É possível que,

além da doença, outros fatores, ambientais ou genéticos, interferiram na estatura final dos pacientes como, por exemplo, a estatura de seus pais.

Os pacientes com DG tipo I também podem apresentar alterações nos níveis de ferritina (Stein et al 2010); HDL (Stein et al 2011) e glicemia (Langeveld et al 2008). Por isso, tentou-se ver possíveis associações do estado nutricional com esses parâmetros. No grupo composto por todos os pacientes em TRE encontrou-se uma correlação fraca entre IMC e o nível de glicemia, correlação essa comum entre a população em geral. No entanto, por ter sido essa correlação significativa, pode-se supor que os pacientes analisados possam apresentar risco aumentado para desenvolver síndrome metabólica ou Diabetes Mellitus tipo 2. No subgrupo de pacientes que iniciou a TRE depois de adulto, houve alta correlação do IMC com os níveis de ferritina sérica, parâmetro que pode encontrar-se alterado em pacientes com DG tipo I (Stein et al 2010). Como a ferritina sérica também se constitui em um marcador de inflamação, é possível pressupor que o aumento do tecido adiposo visceral, o qual estimula o aumento de citocinas inflamatórias, poderia contribuir para manter altos os níveis de ferritina sérica, apesar da TRE.

A hiperferritinemia é comum em pacientes com DG sem TRE, no entanto as causas de sua persistência mesmo com o tratamento não estão claras. Como nenhum paciente apresentou saturação de transferrina elevada “dados não mostrados”, não foram pesquisadas mutações no gene *HFE*, pois em consonância com dados recentes da literatura, ela não parece estar associada à hemocromatose. Contudo, pode ser importante investigar a persistência de hiperferritinemia e a possibilidade de dano hepático nesses pacientes.

Os baixos níveis de HDL-colesterol presentes em mais da metade dos pacientes bem como a correlação deles com a quitotriosidase, estão de acordo com dados descritos na literatura (Stein et al 2011), a qual indica que, embora esse nível seja menor em pacientes com DG, o risco de eventos cardiovasculares não está aumentado, o que pode estar relacionado com o baixo nível

também de LDL-colesterol. Como quase um terço dos pacientes adultos do CRDG/RS apresentava hipertensão, o perfil cardiovascular deles pode ser diferente do que o encontrado no estudo de Stein et al (2011), por isso, sugere-se mais estudos para investigar os riscos de eventos cardiovasculares nesses pacientes e se a maior prevalência na DG de baixos níveis de HDL-colesterol simultaneamente a níveis igualmente baixos de LDL-COL atuariam realmente como possível fator de proteção ao risco cardiovascular.

5. Conclusões

A TRE está associada à normalização do crescimento de crianças e adolescentes e é possível, também, que contribua para o aumento de peso em adultos com DG tipo I e que este esteja associado com a persistência de altos níveis de ferritina sérica. Estudos adicionais são necessários para avaliar esta hipótese.

AGRADECIMENTOS: Ao PPG em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFRGS, à equipe do Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com doença de Gaucher do Rio Grande do Sul e a FIPE/HCPA.

Referências citadas

1. Alberti, K.G., Eckel, R.H.; Grundy, S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, n. 120, p. 1640-1645, 2009.
2. Brasil. [ECA-Estatuto da criança e do adolescente (1990)]. Estatuto da criança e do adolescente. – 7.ed. – Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2010.
3. Cenarro A et al. Plasma lipoprotein responses to enzyme-replacement in Gaucher's disease. *The Lancet*, 1999, (353): 642-643.
4. Coelho MSPH, Assis MAA, Moura EC. Aumento do índice de massa corporal após os 20 anos de idade e associação com indicadores de risco ou de proteção para doenças crônicas não transmissíveis. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2009, 53(9): 1146-1156.
5. Colleen, Lieberman e Marks. *Bioquímica Médica Básica de Marks - Uma Abordagem Clínica*. 2ª ed. Porto Alegre, ARTMED, 2007.

6. De Fost M et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2009, (204): 267-272.
7. GRABOWSKI, G. A et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. **Genet Med**, v. 2, n. 11, p. 92-100, feb. 2009.
8. GRABOWSKI, G. A. Gaucher disease and other storage disorders. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 13-18, 2012.
9. International Diabetes Federation – IDF: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. 2005. Available from: <http://www.idf.org>
10. Langeveld M et al. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2008, 40(3):428-32.
11. Meeuwssen S, Horgan GW, Elia M. The relationship between BMI and percent body fat, measured by bioelectrical impedance, in a large adult sample is curvilinear and influenced by age and sex. *Clinical Nutrition*. 29 (2010) 560-566
12. Mistry PK, Cappelini MD, Lukina E, Özsan H, Pascual SM, Rosebaum H, Solano MH, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman NP, Massenkeil G: Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011, 86(1): 110-115.
13. Pastores GM et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol* 2004, 41(4) Suppl.5: 4-14.
14. Stein P et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis* 2011, 34(2):429-37.
15. Stein P et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis*, 2011
16. Stein P, et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010 85(7):472-6.
17. Stein P, et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):472-6
18. Ucar SK et al. A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab* 2009, 96(1):50-51.
19. WHO (World Health Organization). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2007.
20. WHO (World Health Organization). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, 1995 (Report n° 854).

Tabela 1 Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com doença de Gaucher tipo I incluídos no presente estudo (n=35)

	TOTAL	Pacientes em TRE			
		Todos ¹	Adolescentes	Adultos	Início da TRE após os 18 anos
n	35	29	3	26	16
Média de idade ± DP (anos)	35±16	35±15	17±1	37±15	45±12
Média de tempo de TRE ± DP (anos)	-	8±5	6±5	8±6	6±5
Média de Dose de enzima ± DP (UI/kg/inf)	-	21±9	30±0	20±10	20±9
Peso adequado ²	21	17	3	14	6
Sobrepeso ²	9	8	0	8	7
Obesidade Grau I ²	5	4	0	4	3
Esplenectomia	5	5	0	5	5
Esplenomegalia ³	19/30	14/24	1/3	12/21	9/11
Hepatomegalia ³	7/35	5/29	0/3	5/26	4/16
Hiperferritinemia ⁴	23/35	19/29	0	18/26	12/16
Hipertrigliceridemia ⁴	6/32	5/27	0	5/26	3/16
HDL baixo ⁴	21/33	17/29	1/3	15/26	10/16
Hiperglicemia ⁴	7/32	5/28	1/3	5/26	5/15

1- Seis pacientes adultos faziam TRE com Alfataliglicerase e 23 com Imiglicerase; tempo de TRE: 8±5 anos; dose de enzima: 21±9UI/kg/inf.

2- Adultos: IMC adequado: 18 a <28kg/m²; sobrepeso: 25 a <30 kg/m²; obesidade grau I: 30 a <35 kg/m² Crianças e adolescentes: estatura: escore-z ≥-2; IMC: escore-z entre -2 e +1 (WHO 2007)

3- Esplenomegalia e hepatomegalia avaliadas por exames de imagem: ecografia/ressonância/tomografia

4- Valores de referência: ferritina: mulheres: 10-291ng/mL, homens: 22-322ng/mL; triglicéridios: 201-499mg/dL; HDL de risco alto: <40mg/dL; glicemia: 60-100mg/dL

Tabela 2 Associações entre os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com doença de Gaucher tipo I incluídos no presente estudo (n=35)

	Amostra total (n=35)		Adultos em TRE (n=26)		Início da TRE com idade ≥18 anos (n=16)	
	Correlação (ρ)	p	Correlação (ρ)	p	Correlação (ρ)	p
Idade vs IMC	0,678	<0,0001	0,685	<0,0001	0,724	0,002
Idade vs Ferritina	0,724	<0,0001	0,621	0,001	0,750	0,001
Idade de início da TRE vs IMC	-	-	0,636	<0,0001	0,685	0,003
IMC vs Ferritina	0,493	0,003	0,481	0,013	0,650	0,006
IMC vs Triglicerídeos	0,354	0,047	0,396	0,045	0,191	0,478
IMC vs Colesterol total	0,204	0,255	0,161	0,431	-0,074	0,786
Ferritina vs Colesterol	0,414	0,017	0,420	0,032	0,404	0,121
Ferritina vs LDL	0,419	0,017	0,424	0,031	0,340	0,198
Ferritina vs HDL	0,025	0,891	0,056	0,787	0,239	0,374
Ferritina vs Triglicerídeos	0,276	0,127	0,306	0,129	0,371	0,158
Colesterol vs HDL	0,705	<0,0001	0,681	<0,0001	0,752	0,001
Colesterol vs LDL	0,901	<0,0001	0,879	<0,0001	0,939	<0,0001
Colesterol vs Quitotriosidase	-0,545	0,002	-0,605	0,002	-0,744	0,002
Quitotriosidase vs HDL	-0,791	<0,0001	-0,798	<0,0001	-0,837	<0,0001

Correlação de Spearman, bicaudal, significância: p<0,05.

Tabela 3 Dados de idade, tratamento, e escore-Z de IMC e estatura pré e pós TRE em pacientes com doença de Gaucher que iniciaram o tratamento até os 16 anos de idade

Paciente	Sexo M/F	Idade (anos)	Idade de início de TRE (anos)	Tempo de TRE até os 18 anos	Pré -TRE		Atual/18 anos ¹	
					Escore-Z estatura	Escore-Z IMC	Escore-Z estatura	Escore-Z IMC
1	M	22	11	7	-0,99	0,12	-0,15	0,30
2	F	17	8	9	-2,04	-0,57	-0,43	0,48
3	M	22	7	11	-2,15	0,25	-2,12	-0,20
4	M	26	15	3	-3,17	-0,31	-2,77	-0,07
5	F	20	16	2	-0,55	-1,01	-0,46	-0,68
6	F	23	5	13	-2,80	-0,44	-1,36	0,47
7	M	17	9	8	0,35	0,10	0,78	1,08
8*	M	18	3	13	1,78	-0,87	2,20	0,02
9	M	21	10	8	-0,18	-0,86	0,18	-1,29
10	F	19	8	10	-3,00	-0,50	-1,95	0,42

*Dados do paciente aos 16 anos quando abandonou o tratamento.

1. Para os pacientes com 18 anos ou menos, os dados são atuais, para os demais o escore-z refere-se ao índice de escore-z do paciente aos 18 anos.

5.3 ARTIGO 3 EM INGLÊS/ PORTUGUÊS

GAUCHER'S DISEASE TYPE I: EVALUATION OF PARAMETERS OF ENERGY HOMEOSTASIS IN A SAMPLE OF PATIENTS ON ENZYME REPLACEMENT THERAPY

DONEDA D^{1,2}, LOPES A L³ ; TEIXEIRA B C³; MOULIN C C^{4,5}; SCHWARTZ I V D^{1,6,7}

O presente artigo será submetido ao Journal Inherited Metabolic Diseases após incorporar as sugestões da banca.

GAUCHER DISEASE TYPE I: EVALUATION OF PARAMETERS OF ENERGY HOMEOSTASIS IN A SAMPLE OF PATIENTS ON ENZYME REPLACEMENT THERAPY

DONEDA D^{1,2}; LOPES A L³; TEIXEIRA B C³; MOULIN C C^{4,5}; SCHWARTZ I V D^{1,6,7}

1. Post-Graduate Program in Medicine: Medical Science; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.
2. LTD Laboratory, Nutrition Program, Medical School, UFRGS, Brazil.
3. School of Physical Education, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
4. Centre for Studies in Food and Nutrition (CESAN), HCPA/UFRGS, Brazil.
5. Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
6. Laboratory B.R.A.I.N, HCPA/UFRGS, Brazil.
7. Genetics Department, UFRGS, Brazil.

Corresponding author: Divair Doneda, Laboratório de Técnica Dietética, Faculdade de Medicina – UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brazil. Phone: +55 51 33085610. E-mail: divair@gmail.com

Word count: 2806 words

Abstract count: 242 words

Number of tables: 4 table

Online database accession number: OMIM 230800

Keywords:

Gaucher Disease type I; Nutritional Status; Leptin; Ghrelin; Adiponectin

Details of the contributions of individual authors, making clear who has contributed pertinent aspects of the planning, conduct, and reporting of the work described in the article.

Divair Doneda led the literature review and chart review stages of the study, performed nutritional assessment of all patients, and wrote the article.

André L. Lopes and **Bruno C. Teixeira** designed the study, conducted the laboratory analysis e and reviewed and suggested improvements to the article.

Cileide C. Moulin read the review article and made suggestions as to its organization.

Ida V. D. Schwartz supervised all stages of research, review and submission of the article.

“All authors confirm there are no conflicts of interests to declare”

Summary

Introduction: Gaucher disease Type I (GD type I) is characterized by clinical heterogeneity and is associated with metabolic abnormalities such as increased basal metabolic rate and high levels of blood glucose. **Aims:** To evaluate energy homeostasis parameters in a sample of patients with GD type I on enzyme replacement therapy (ERT). **Patients and Methods:** A cross-sectional study of patients with GD type I (n = 15), matched for sex, age and BMI with healthy controls. We evaluated the levels of glucose, insulin, ghrelin, leptin and adiponectin. Insulin resistance was defined by the indexes HOMA-IR, HOMA- β and QUICKI. **Results:** The diagnosis of nutritional status showed 7 patients with excess weight and 8 with metabolic syndrome, 4 of whom with insulin resistance by HOMA-IR. The median levels of ghrelin, leptin and adiponectin of the patients did not differ from those of the controls. Ghrelin and adiponectin levels were correlated with each other, inversely correlated with BMI, waist circumference and triglyceride levels, and directly correlated with HDL-cholesterol. Leptin levels were inversely correlated with LDL-cholesterol and QUICKI index and directly correlated with BMI, waist circumference, enzyme dosage, triglycerides, insulin, and HOMA-IR and HOMA- β . **Conclusion:** Weight gain, metabolic syndrome and insulin resistance appear to be frequent in patients with GD type I. As leptin was strongly associated with insulin and HOMA index, it could become a biomarker to assess early evidence of insulin resistance in patients with GD. Further studies are needed to investigate the associations found.

1 Introduction

Gaucher disease (GD) results from mutations in the gene encoding the enzyme β -glucosidase acid (*GBA* gene). The lack or low activity of this enzyme leads to a progressive accumulation of its substrate in the macrophages of target tissues causing the clinical manifestations of the disease (Grabowski, 2012). The literature describes three types of GD: type I is characterized by visceral and hematological involvement; type II and III are characterized by CNS involvement, which may be either of early onset, acute and severe, or subacute, with less early onset and chronic (Zimran, 2011). In GD type I there may also occur: a) skeletal manifestations: bone pain, osteopenia, osteoporosis, and avascular necrosis b) hematological disorders: anemia, cytopenia, thrombocytopenia (Mistry et al. 2011), hyperferritinemia (Stein et al 2010); and (c) metabolic changes: hypermetabolism (Barton et al. 1989; Corssmit et al 1995; Doneda et al 2011), low plasma levels of adiponectin (Langeveld et al 2007), changes in blood glucose (Corssmit et al; Hollak et al; Langeveld et al 2008a; Ucar et al 2009) and increased levels of insulin, glucosylceramide and ganglioside GM3 (Langeveld et al 2008a; Groener et al 2008; Ghauharali-van der Vlugt et al 2008). The treatment of choice is enzyme replacement therapy (ERT) and the response to this treatment seems to be partial in relation to some of the associated metabolic changes (Langeveld et al 2007; Langeveld et al 2008b; Groener et al 2008; Ghauharali-van der Vlugt et al 2008; Ucar et al 2009; Doneda et al 2011).

Energy homeostasis is controlled by regulatory hormones in consonance with the central nervous system (Wadden et al 2012). The main hormone of this metabolic pathway is insulin, whose secretion is influenced by many factors that can lead to insulin resistance and type 2 diabetes (T2DM; Figure 1). These metabolic abnormalities may be associated with obesity and physical inactivity, autoimmune diseases, or result from the combination of inadequate insulin secretion by the pancreas and resistance to its effects; genetic susceptibility

combined with environmental factors contribute as well to the development of T2DM (Read, Donnai 2010). Metabolic syndrome is a condition that aggregates metabolic factors such as central obesity, hypertension, dyslipidemia and impaired glucose tolerance, which together are clustered around a common pathophysiology related to insulin resistance (Alberti et al 2009). In adults, the metabolic syndrome is a predictor of T2DM, cardiovascular disease and all-cause mortality (Ford et al 2008; Shaibi, Goran 2008). Insulin resistance is a metabolic disorder characterized by abnormal response of the adipose, muscle and hepatic tissues to the action of circulating insulin (Mlinar et al 2007). It is largely associated with changes in energy balance and inflammation due to cytokine activation in adipocytes, myocytes and hepatocytes (Shoelson, Lee, Goldfine 2006; Hotamisligil 2006; Samuel Shulman 2013). Although the most appropriate method for determining insulin resistance is hyperinsulinemic euglycemic clamp, its high cost makes it unfeasible in clinical practice. The index HOMA (Homeostatic Model Assessment) is a calculation that is based on measurements of insulin and glucose levels, both collected in the fasting state (Matthews et al 1985). Its purpose is to determine insulin resistance (HOMA-IR) and the functional capacity of the pancreatic beta cells (HOMA- β), and it shows a good correlation with the gold standard technique. The index QUICKI (Quantitative Insulin-sensitivity Check Index) is also used to evaluate sensitivity to insulin by considering a relationship between insulin and glucose in the fasting state (Katz et al 2000).

In addition to insulin acting synergistically with glucagon, energy homeostasis is achieved through ghrelin, produced primarily in the gastrointestinal tract (Kojima et al 1999; Castañeda et al 2010), and leptin and adiponectin, expressed by adipose tissue cells (Galic, Oakhill, Steinberg 2010). Serum levels of ghrelin are increased while fasting and decrease rapidly after food intake (Amini et al 2012), and among its many functions, it stimulates increased secretion of the growth hormone and acts in the brain in relation to the

sense of hunger, regulation of food intake, and body weight (Stengel, Tache 2012). Leptin is similar to cytokines in structure and plays an important physiological role in the regulation of appetite, food intake and energy expenditure, hematopoiesis and bone metabolism, and neuroendocrine function, interacting with distinct central neuroendocrine systems that are involved in the control of food intake, and it also has direct action and inhibitory effect on insulin release (Adamczak, Wiecek 2013). Its plasma concentration is partially associated with adipose tissue mass and subcutaneous fat, and women and patients with T2DM tend to have higher leptin levels (Martins, Faleiro, Fonseca 2012; Yadav et al 2013). Adiponectin modulates many metabolic processes, including the regulation of glucose and catabolism of fatty acids. In addition, it seems to have anti-inflammatory, antiatherogenic and antidiabetic properties and its plasma levels are inversely associated with visceral fat accumulation (Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010; Ziemke, Mantzoros 2010). We found no studies investigating the levels of ghrelin and leptin in patients with GD. We found only one study that evaluated the levels of adiponectin in these patients (Langeveld et al., 2007).

As it appears that patients with GD type I on ERT are more likely to develop insulin resistance and T2DM (Langeveld et al 2008a; 2008b; Ucar et al 2009), we hypothesized that the levels of hormones related to energy homeostasis may be altered in patients with GD. This study was designed to evaluate parameters of energy homeostasis in patients with GD type I on ERT in the Reference Center of Gaucher disease of Rio Grande do Sul (CRDG/RS), Brazil.

2. Patients and Methods

2.1 Patients

This is a cross-sectional, prospective controlled study on an outpatient basis. Inclusion criteria were: having biochemical diagnosis of GD; having type I disease, having visited the CRDG/RS between September and December 2012 (scheduling and blood sampling); be aged ≥ 18 years; being on regular ERT for at least 6 months; agreeing to participate in the study by signing the informed consent form. The CRDG/RS was founded in 2003 with the aim of centralizing the diagnosis, monitoring and treatment of patients with GD in the state of Rio Grande do Sul. It integrates the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), works in partnership with the State Health Department of Rio Grande do Sul, and has a full multidisciplinary team to meet all patients' needs (Krug et al 2009).

Fifteen patients met the inclusion criteria. The median dosage and length of enzyme treatment were, respectively, 15 (15-30) IU/kg/inf and 5 (3-15) years, and 6 patients were on taliglucerase alpha (Aliglucerase alpha; Protalix Biotherapeutics) and 9 on imiglucerase (Cerezyme, Genzyme Corp.). Controls were selected among healthy subjects and did not differ from patients in sex, age and BMI. Both groups were composed of sedentary individuals. A 10% difference between variables (age, BMI and hormone levels) was considered not clinically relevant in the comparison between patients and controls.

2.2 Assessment of nutritional status

The nutritional status was assessed using BMI and waist circumference (Alberti et al 2009). Anthropometric measures of weight, height and waist circumference were recorded on the day of blood sampling for evaluation of the hormones under investigation. The nutritional status classification was based on the guidelines of the World Health Organization (WHO 1995).

2.3 Evaluation of metabolic syndrome and insulin resistance

The presence of metabolic syndrome was defined by the concomitant presence of the following: increased abdominal circumference (IDF, 2005: women ≥ 80 cm; men ≥ 90 cm);

increased triglycerides (≥ 150 mg/dL); increase in systemic blood pressure (systolic ≥ 130 mm Hg; diastolic ≥ 85 mmHg), elevated blood glucose (≥ 100 mg/dL); reduced level of HDL cholesterol (< 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women) (Alberti et al 2009). To evaluate the metabolic homeostasis we used the indexes calculated from the HOMA-IR, HOMA- β (Matthews et al 1985) and QUICKI formulas.

➤ HOMA-IR = (fasting glucose (mg/mL) X 0.0555) X (fasting insulin (U/mL)/450)

○ Reference values:

- BMI up to 25 kg/m²: 0.4 to 2.9
- BMI between 25 and 30 kg/m²: 0.4 to 4.3
- BMI above 30 kg/m²: 0.7 to 8.2

➤ HOMA- β = 20 X fasting insulin (μ U/mL)/(fasting glucose (mg/mL) X 0.0555) - 3.5

Reference values: 167-175

➤ QUICKI = 1/log fasting insulin (μ U/mL) + log fasting glucose (mg/mL)

Reference value: > 0.34

2.4 Evaluation of the levels of the hormones insulin, ghrelin, leptin and adiponectin

Blood samples of patients were collected after 12 hours of fasting and the plasma was stored at -80 °C. For the blood samples of acylated ghrelin we used PHMB (4-Hydroxymercuri Benzoic Acid Sodium Salt), hydrochloric acid was added to plasma and, after re-centrifugation, the supernatant was aliquoted into containers and frozen at -80 °C. The samples were analyzed in triplicate by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) using a specific kit for analysis SPI BIO (Montigny Le Bretonneux France) and micro plate reader (Dynex Technologies, Franklin, MA). Serum levels of leptin and adiponectin were evaluated using, respectively, the commercial kits HU Leptin Elisa kit, Biosource, and HU adiponectin ELISA, Biosource (Invitrogen Corporation, USA, 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012). Analyses were performed according to their respective protocols.

2.5 Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS (SPSS for Windows 18.0). Descriptive statistics were presented as means and standard deviations or medians and quartiles 1 and 3. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution of variables. Continuous variables between groups and subgroups were compared through the Student's *t* test (parametric variables) and the Wilcoxon-Mann-Whitney U test (nonparametric variables). Correlation between variables and other clinical conditions were analyzed using Spearman's correlation (nonparametric variables). The level of significance was set at 5%.

2.6 Ethics

This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil (Project 11/0132). In order to be included in the study, individuals were asked to sign an informed consent form.

3. Results

Fifteen patients (3 splenectomized) and 15 controls were included in the study. Comparative data between patients and controls are shown in Table 1. The median levels of ghrelin, leptin, adiponectin, glucose, insulin and IGF1 of the patients did not differ significantly from those of the controls.

The assessment of nutritional status by BMI indicated that 8 patients had normal weight, 5 were overweight, and 2 were obese class I. The measurement of waist circumference was above the reference value in 7 patients.

Eight patients had metabolic syndrome, five of whom showing decreased insulin sensitivity by QUICKI, four by HOMA-IR and also decreased functional capacity of pancreatic β cells by HOMA- β .

The group of patients with metabolic syndrome showed significantly higher values than those without metabolic syndrome in the following variables: BMI, waist circumference, triglycerides, insulin and leptin, and lower values for adiponectin (Table 2). Table 3 presents the data clinicals and laboratory of patients with metabolic syndrome.

3.1 The levels of acylated ghrelin, leptin and adiponectin and clinical data of patients

The levels of ghrelin and adiponectin correlated with each other ($\rho = 0.580$, $p = 0.024$). Table 4 shows the data of the correlations between the levels of the analyzed hormones and the clinical status variables of the patients. In patients with splenomegaly ($n = 7$), the glucose level was significantly higher (with splenomegaly= 97mg/dL ; without splenomegaly= 89mg/dL ; $p = 0.016$) and the adiponectin level was significantly lower (with splenomegaly= $12 \pm 918\mu\text{g/mL}$; without splenomegaly= $31 \pm 18\mu\text{g/mL}$; $p = 0.031$) than in patients without splenomegaly ($n=5$). The IGF showed an inverse association with ferritin ($\rho = 0.474$, $p = 0.044$) and with age, but it was not statistically significant ($\rho = 0.420$, $p = 0.068$). The high correlation found between leptin and insulin and HOMA and QUICKI indexes in patients did not appear in the control group (insulin: $\rho = 0.488$, $p = 0.065$; HOMA-IR: $\rho = 0.341$, $p = 0.232$; HOMA- β : $\rho = 0.365$, $p = 0.199$; QUICKI: $\rho = -0.397$, $p = 0.159$).

4. Discussion

The results showed high variability across all parameters analyzed, confirming the heterogeneity of the clinical phenotype of GD patients. Insulin, ghrelin, leptin and adiponectin levels showed a lot of intra- and intergroup variability, which was somewhat expected. To evaluate these hormones, groups are usually standardized for age, BMI, gender and disease; As the GD is a rare disease, it was not possible to perform this standardization, so that the group studied here was very heterogeneous with respect to all variables except the disease. There was no significant difference between patients and controls on the assessed

variables as was expected. That may be due to the above-mentioned heterogeneity and the sample size.

The assessment of nutritional status indicated that almost half the patients were overweight and had increased waist circumference, indicating an increased risk for metabolic syndrome (IDF 2005) and development of associated disorders such as insulin resistance and T2DM (Langeveld et al 2008a; 2008b). In our sample, the nutritional status expressed by BMI was significantly correlated with the levels of ghrelin, leptin and adiponectin: an inverse correlation with ghrelin and adiponectin, and a direct correlation with leptin, which is described in the literature as usual (Castañeda et al 2010; Adamczak, Wiecek 2013).

Over half the evaluated patients had metabolic syndrome and over a quarter of them also decreased insulin sensitivity assessed by HOMA-IR. The data presented by patients are very important for professionals to focus their clinical approach towards acting proactively to minimize possible future risks (Alberti et al 2009). The change of behavior – mainly sedentary lifestyle and eating habits – can contribute to the reduction of body weight and thus minimize the risk of developing T2DM, cardiovascular problems and cancer (Shaibi, Goran 2008). Nevertheless, the criteria for evaluating metabolic syndrome in GD should be carefully analyzed with regard to HDL-cholesterol levels and waist circumference, as GD patients have a differentiated lipid profile, with low levels of total cholesterol and its fractions (Stein et al 2011), and may also exhibit visceromegalies that interfere with the measure of waist circumference.

4.1 Acylated ghrelin, leptin and adiponectin levels and clinical data of patients

Ghrelin and adiponectin levels correlated with each other, were inversely correlated with BMI, waist circumference, and triglyceride levels, and were directly correlated with HDL-cholesterol, which is consistent with the literature (Amini et al 2012; Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010).

Leptin levels were inversely correlated with LDL-cholesterol and QUICKI index and directly correlated with BMI, waist circumference, enzyme dose, triglycerides, insulin and HOMA-IR and HOMA- β . The high correlation found between leptin and insulin was not observed in the control group and in another study with the Portuguese adult population (Martins, Faleiro, Fonseca 2012), which may indicate a peculiar characteristic of GD. Insulin resistance can result from inflammation resulting from: a) expansion of adipose tissue that, in obesity, is associated with increased infiltration of macrophages recruited to sites with tissue damage in the proinflammatory form b) increased secretion of leptin, which has proinflammatory effects too, and c) lack of protection by adiponectin, which has anti-inflammatory effects and is decreased in obesity (Galic, Oakhill, Steinberg 2009). Moreover, as GD patients have glucocerebroside accumulation in macrophages (Grabowski, 2012), it is possible that this accumulation contributes to a synergistic effect with the normal pro-inflammatory activity of obesity (Hotamisligil 2006), making these patients more susceptible to insulin resistance and development of T2DM.

The group of patients with metabolic syndrome had higher levels of BMI, waist circumference, triglycerides, insulin and leptin and ghrelin and lower levels of adiponectin than those without metabolic syndrome. These data are consistent with those found in other studies reporting that the contents of ghrelin and adiponectin are inversely associated with body mass and leptin, which has a direct association with obesity (Amini et al 2012; Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010).

The results concerning adiponectin did not agree with those found in another study (Langeveld et al 2007a), in which patients with GD showed significantly lower level of adiponectin than the controls. The group of patients in that study was heterogeneous like ours with regard to age, but the BMI was smaller. A survey of patients with rheumatoid arthritis found elevated levels of adiponectin in this population, which was ascribed to the chronic

inflammatory process in these patients (Senolt et al 2006). Thus, a similar hypothesis for the levels found in our research could be raised, since immunohistochemistry performed with spleen tissue of two GD patients who had to undergo splenectomy, despite ERT, showed that they had high levels of proinflammatory cytokines due to the inflammatory activity of macrophages (Boven et al 2004).

Part of the patients with GD type I, those with higher BMI and age, have altered energy homeostasis, with metabolic syndrome and insulin resistance.

Conclusion

Weight gain and increased occurrence of metabolic syndrome and insulin resistance appear to be common in patients with GD type I on ERT. Leptin showed a strong association with insulin and HOMA indexes, and it may become a biomarker to assess early signs of insulin resistance in patients with GD. Further studies are needed to investigate the associations found.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to thank the Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences at the School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); the staff of *Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul* (Rio Grande do Sul State Referral Center for Diagnosis, Monitoring and Treatment of Gaucher Disease); and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (FIPE/HCPA).

Referências

- Adamczak M, Wiecek A (2013) The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 33(1):2-13.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120:1640-1645.
- Amini P, Wadden D, Cahill F, Randell E, Vasdev S, Chen X, Gulliver W, Zhang W, Zhang H, Yi Y, Sun G (2012) Serum acylated ghrelin is negatively correlated with the insulin resistance in the CODING study. *PLoS One.* 7(9):e45657.
- Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS (1989) Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism.* 38(12): 1238-1243.
- Boven LA, van Meurs M, Boot RG et al (2004) Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated. *Am J Clin Pathol.* 122(3): 359-369.
- Castañeda TR et al (2010) Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol.* 31(1):44-60.
- Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA (1995) Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(9): 2653-2657.
- Doneda D, Lopes AL, Oliveira AR, Netto CB, Moulin CC, Schwartz IV (2011) Gaucher disease type I: Assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil. *Blood Cells Mol Dis.* 46(1):42-46.
- Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H (2008) Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol.* 7: 35.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 25;316(2):129-39.
- Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE (2008) Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta.* 389(1-2):109-13.
- Grabowski GA (2012) Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 13-8.
- Groener JEM, Poorthuis BJHM, Kuiper S, Hollak CEM, Aerts JMFG (2008) Plasma glucosylceramide and ceramide in type 1 Gaucher disease patients: Correlations with disease severity and response to therapeutic intervention. *Biochim Biophys Acta.* 1781 (1-2):72-8.
- Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA, van Oers MH (1997) Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *Am J Med.* 103(3):185-191.
- Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 14; 444(7121):860-7.

International Diabetes Federation – IDF (2005) The IDF consensus world wide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>

Katz A, Nambi SS, Mather K (2000) Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2402-10.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 402(6762):656-60.

Krug BC, Schwartz IV, Lopes de Oliveira F et al (2010) The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil. *Public Health Genomics*, 13:27-33.

Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P et al (2007) Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental.* 56:314-319.

Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP et al (2008a) Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(3):845-851.

Langeveld, M, de Fost M, AertS JM et al (2008b) Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 17:1-5.

Martins MC, Faleiro LL, Fonse A (2012) Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev Port Cardiol.* 31(11):711-719.

Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 28:412-9.

Matsuzawa Y (2010) Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 86(2):131-41.

Mistry PK, Cappelini MD, Lukina E et al (2011) Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 86(1): 110-115.

Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M (2007) Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 375:20-35.

Nikolopoulos D, Theocharis S, Kouraklis G (2010) Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. *Med Sci Monit.* 16(7):RA147-62.

Nishida M, Funahashi T, Shimomura I (2007) Pathophysiological significance of adiponectin. *Medical Molecular Morphology.* 40 (2): 55-67.

Read A, Donai D (2010) *New Clinical Genetics*, 2nd Revised Edition, Scion Publishing Ltd.

Samuel VT, Shulman GI (2012) Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 148(5): 852–871.

Senolt, L. ; Pavelka, K. ; Housa, D. ; Haluzik, M (2006) Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis *Cytokine.* 35(5-6):247-52

Shaibi GQ, Goran MI (2008) Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A focus on insulin resistance. *J Pediatr.* 152(2): 171–176

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 116(7): 1793–1801.

Stein P et al (2011). Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 34(2):429-37.

Stein P et al (2010) Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 85(7):472-6.

Stengel A, Taché Y (2012) Gastric peptides and their regulation of hunger and satiety. *Curr Gastroenterol Rep.* 14(6):480-8.

Ucar SK, Coker M, Argin M, Akman S, Kara S, Simsek DG, Darcan S (2009) A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab.* 96(1):50-51.

WHO (World Health Organization 1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, (Report n° 854).

Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A (2013) Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 18;417:80-4.

Ziemke F, Mantzoros CS (2010) Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 91(1):258S-261S.

Zimran A (2011). How I treat Gaucher disease. *Blood.* 118(6):1463-71.

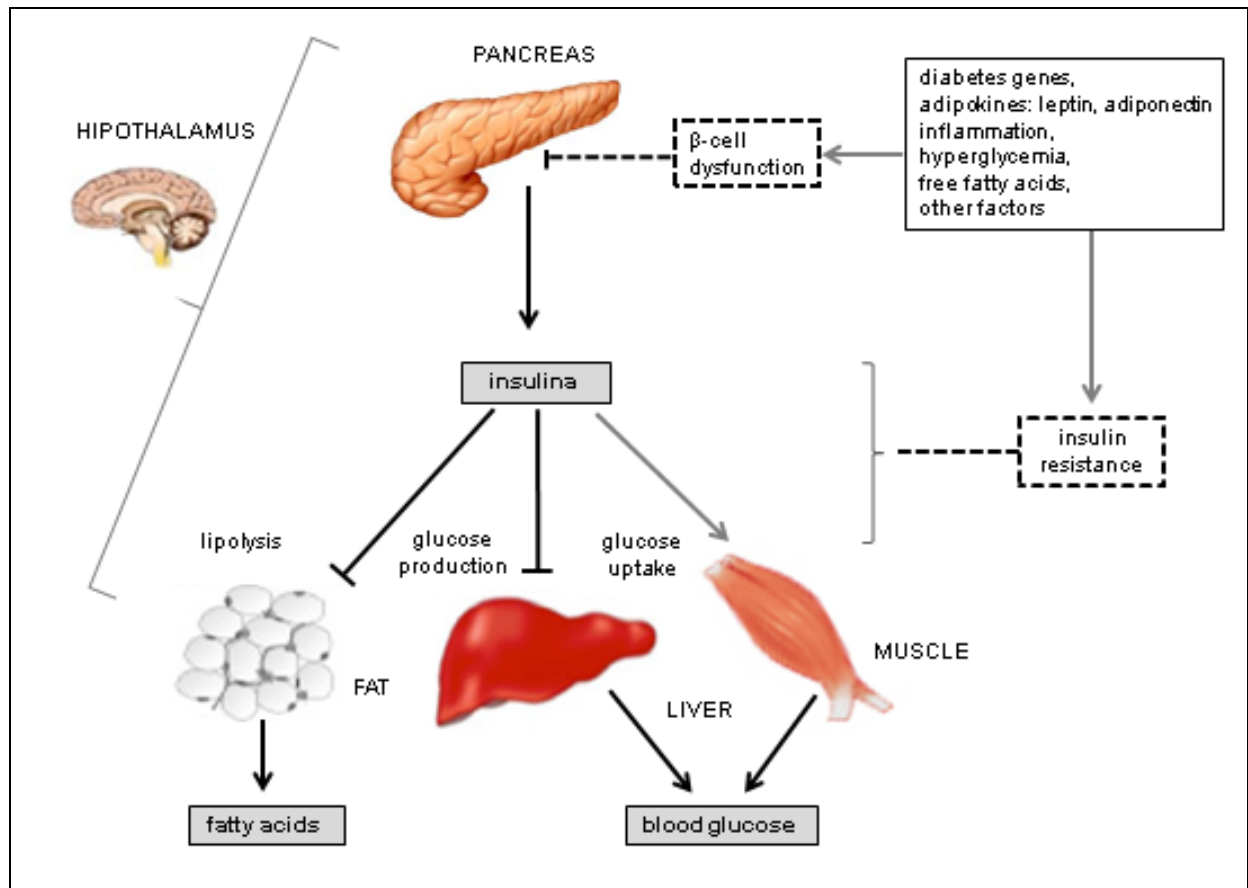


Figure 1 Pathophysiology of type 2 diabetes: decreased secretion and end-organ insulin resistance lead to increased levels of glucose and free fatty acids in the blood, which can become self-reinforcing. Adaptado de READ, DONNAI 2010

Table 1 Comparison of clinical variables between patients with Gaucher disease and healthy controls

	Patients median (Q1 -Q3)	Healthy subjects median (Q1-Q3)	<i>P</i>
Gender M/F	11 : 4	11 : 4	-
Age (years)	46 (26-56)	47 (25-51)	0.885
BMI (kg/m ²)*	24 (22-29)	24 (23-28)	0.803
Glucose (mg/dL)	95 (87-99)	90 (87-94)	0.132
Insulin (μU/dL)	8 (5-14)	9 (6-12)	0.733
IGF1 (ng/mL)	203 (144-266)	196 (134-230)	0.383
HOMA-IR	1.74 (1.3-3.4)	2.0 (1.4-3.1)	0.861
HOMA-β	93 (167-183)	116 (87-156)	0.793
QUICKI	0.35 (0-0)	0.34 (0,32-0,36)	0.843
Acylated ghrelin (pg/mL)	146 (77-360)	148 (103-229)	0.230
Leptin (μg/mL)	7 (3-37)	3 (2-34)	0.050
Adiponectin (μg/mL)	15 (8-42)	6 (1-16)	0.088

Q1: quartile 1; Q3: quartile 3. Test: Krukall-Wallis Test. P values were considered significant when <0.05 (in bold). BMI: body mass index; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; HOMA-β: Homeostatic model assessment *beta*-cell function; QUICKI: Quantitative insulin-sensitivity check index.

*Weight adequate: 8 patients; overweight: 5 patients; obesity: 2 patients.

Table 2 Gaucher disease type I: comparison of clinical status variables of patients with and without metabolic syndrome

	Patients with metabolic syndrome n=8 mean±SD	Patients without metabolic syndrome n=7 mean±SD	<i>P</i>
Gender M/F	6 : 2	5 : 2	-
Age (years)	47±16	34±12	0.118
BMI (kg/m ²)*	28±3	23±2	0.006
Waist circumference (cm)	97±10	80±8	0.004
Glucose (mg/dL)	95±6	92±7	0.307
Insulin (μU/dL)	13±6	7±2	0.028
Triglyceride (mg/dL)	215±61	89±35	<0.0001
Cholesterol total (mg/dL)	164±41	161±21	0.855
HDL cholesterol (mg/dL)	36±9	43±15	0.245
Acylated ghrelin (pg/mL)	127±67	426±249	0.053
Leptin (μg/mL)	30±17	5±7	0.004
Adiponectin (μg/mL)	11±9	33±18	0.020

Test: independent sample test. P values were considered significant when <0.05 (in bold). SD: standard deviation; BMI: body mass index; LDL-cholesterol: low density lipoprotein; HDL-cholesterol: High density lipoprotein;

Table 3 Data clinical and laboratory of patients with Gaucher disease type I with Metabolic Syndrome

	Patients							
	1*	2	3	4	5	6*	7	8
Age (years)	56	52	26	57	32	27	58	65
Treatment time (years)	14	1	11	5	1	15	3	4
Enzyme dosage (UI/kg/inf)	30	15	30	15	15	15	15	45
BMI (kg/m ²)	26	32	31	24	25	23	29	30
HDL (mg/dL)	44	25	47	45	25	35	36	28
Triglyceride (mg/dL)	162	184	345	224	151	223	195	236
Glucose (mg/dL)	97	96	86	103	93	89	99	100
Insulin (μU/dL)	19	14	8	4	6	13	20	19
Hypertension (Yes/No)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes

*Patients 1 and 6=female

Table 4 Correlations between acylated ghrelin, leptin and adiponectin levels and parameters of clinical status of patients with Gaucher disease type I

	Ghrelin (n=12)		Leptin (n=15)		Adiponectin (n=15)	
	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
BMI (kg/m ²)	-0.587	0.022	0.461	0.042	-0.681	0.005
Waist circumference (cm)	-0.511	0.045	0.491	0.031	-0.717	0.001
Enzyme dosage (UI/kg/inf)	0.273	0.390	0.563	0.029	-0.143	0.306
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.343	0.276	-0.459	0.042	0.557	0.015
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.525	0.040	0.150	0.595	0.513	0.025
Triglycerides (mg/dL)	-0.699	0.011	0.581	0.023	-0.593	0.010
Insulin (mg/dL)	-0.301	0.341	0.832	<0.001	-0.016	0.957
HOMA-IR	-0.287	0.366	0.806	<0.001	-0.011	0.972
HOMA-β	-0.203	0.527	0.864	<0.001	-0.031	0.900
QUICKI	0.296	0.351	-0.847	<0.001	0.039	0.900

Spearman Correlation. P values were considered significant when <0.05 (in bold).

BMI: body mass index; LDL-cholesterol: low density lipoprotein; HDL-cholesterol: High density lipoprotein; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; HOMA-β: Homeostatic model assessment *beta*-cell function; QUICKI: Quantitative insulin-sensitivity check index

**DOENÇA DE GAUCHER TIPO I: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DA
HOMEOSTASE DE ENERGIA EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES
EM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA**

DONEDA D^{1,2}; LOPES A L³; TEIXEIRA B C³; MOULIN C C^{4,5}; SCHWARTZ I V D^{1,6,7}

1. Post-Graduate Program in Medicine: Medical Science; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.
2. LTD Laboratory, Nutrition Program, Medical School, UFRGS, Brazil.
3. School of Physical Education, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
4. Centre for Studies in Food and Nutrition (CESAN), HCPA/UFRGS, Brazil.
5. Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
6. Laboratory B.R.A.I.N, HCPA/UFRGS, Brazil.
7. Genetics Department, UFRGS, Brazil.

Corresponding author: Divair Doneda, Laboratório de Técnica Dietética, Faculdade de Medicina – UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brazil. Phone: +55 51 33085610. E-mail: divair@gmail.com

Número de palavras: 2960 palavras

Número de palavras no resumo: 246 palavras

Figura: 1 figura

Número de tabelas: 3 tabelas

Online database accession number: OMIM 230800

Palavras- chave:

Gaucher Disease type I; Nutritional Status; Leptin; Ghrelin; Adiponectin

Detalhes da contribuição individual dos autores.

Divair Doneda fez a revisão bibliográfica, realizou ou acompanhou todas as etapas da pesquisa e escreveu o artigo.

André L. Lopes and **Bruno C. Teixeira** foram os responsáveis pela metodologia da avaliação da grelina, leptina e adiponectina, preparação e análise das amostras das amostras e revisão do texto final do artigo.

Cileide C. Moulin revisou o artigo e deu sugestões sobre sua organização.

Ida V. D. Schwartz supervisionou todas as etapas da pesquisa, revisão e submissão do artigo.

“Todos os autores confirmam não ter conflitos de interesse a declarar”

Resumo

Introdução: A doença de Gaucher tipo I (DG tipo I) é caracterizada pela heterogeneidade clínica e está associada a anormalidades metabólicas, tais como o aumento do gasto energético basal e da glicemia. **Objetivos:** Avaliar parâmetros da homeostase de energia em uma amostra de pacientes com DG tipo I em tratamento de reposição enzimática (TRE). **Pacientes e Métodos:** Estudo clínico transversal incluindo pacientes com DG tipo I (n=15), pareados por sexo, idade e IMC com controles hígidos. A resistência à insulina foi definida pelos índices HOMA-IR, HOMA- β e QUICKI. **Resultados:** O diagnóstico do estado nutricional apontou sete pacientes com excesso de peso, oito com síndrome metabólica, quatro dos quais estavam com resistência à insulina pelo índice HOMA-IR. A mediana dos níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes não diferiu da dos controles. Os níveis de grelina e adiponectina apresentaram correlação entre si, inversa com o IMC, circunferência de cintura e triglicédeos e direta com o HDL-colesterol. Os níveis de leptina apresentaram correlação inversa com o LDL-colesterol e o índice QUICKI e direta com o IMC, circunferência da cintura, dose de enzima, triglicédeos, insulina e os índices HOMA-IR e HOMA- β . **Conclusão:** Aumento de peso, síndrome metabólica e resistência à insulina parecem ser frequentes em pacientes com DG tipo I. A leptina apresentou alta associação com a insulina e com o índice HOMA, podendo tornar-se um biomarcador para avaliar indícios precoces de resistência à insulina em pacientes com DG. Estudos adicionais são necessários para investigar as associações encontradas.

1 Introdução

A doença de Gaucher (DG) resulta de mutações no gene que codifica a enzima β -glicosidase ácida. A ausência ou a baixa atividade dessa enzima conduz a um progressivo acúmulo de seu substrato nos macrófagos de tecidos alvos causando as manifestações clínicas da doença (Grabowski 2012). A literatura descreve três tipos de DG: o tipo I caracteriza-se pelo quadro visceral e hematológico; o tipo II e III caracterizam-se pelo envolvimento do SNC, sendo que este pode ser de forma precoce, aguda e grave, ou subaguda, menos precoce e crônica (Zimran 2011). Na DG tipo I, também podem ocorrer: a) manifestações ósseas: dor óssea, osteopenia, osteoporose e necrose avascular; b) alterações hematológicas: anemia, citopenia, trombocitopenia (Mistry et al 2011), hiperferritinemia (Stein et al 2010); e, c) alterações metabólicas: hipermetabolismo energético (Barton et al. 1989; Corssmit et al 1995; Doneda et al 2011), baixos níveis de adiponectina no plasma (Langeveld et al 2007), alterações na glicemia (Corssmit et al; Hollak et al; Langeveld et al 2008a; Ucar et al 2009) e níveis mais elevados de insulina, glicosilceramida e gangliosídeo GM3 (Langeveld et al 2008a; Groener et al 2008; Ghauharali- van der Vlugt et al 2008). O tratamento de escolha é o da terapia de reposição enzimática (TRE) e a resposta a esse tratamento parece ser parcial em relação a algumas das alterações metabólicas associadas (Langeveld et al 2007; Langeveld et al 2008b; Groener et al 2008; Ghauharali- van der Vlugt et al 2008; Ucar et al 2009; Doneda et al 2011).

A homeostase de energia é controlada por hormônios regulatórios em consonância com o sistema nervoso central (Wadden et al 2012). O principal hormônio dessa via metabólica é a insulina, cuja secreção sofre interferência de diversos fatores que podem levar a resistência à insulina e ao diabetes tipo 2 (DM2; Figura 1). Estas anormalidades metabólicas podem estar associadas com obesidade e sedentarismo, doenças autoimunes, ou ainda resultar da combinação da inadequada secreção de insulina pelo pâncreas e resistência aos seus

efeitos; contribuem ainda para o desenvolvimento da DM2 a suscetibilidade genética aliada a fatores ambientais (Read, Donnai 2010). A síndrome metabólica é uma condição que agrega fatores metabólicos tais como obesidade central, hipertensão, dislipidemia e intolerância à glicose, os quais, em conjunto, se aglomeram em torno de uma fisiopatologia comum relacionada à resistência à insulina (Alberti et al 2009). Em adultos, a síndrome metabólica é preditiva de DM2, doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas (Ford et al 2008; Shaibi, Goran 2008). A resistência à insulina representa uma alteração metabólica caracterizada por resposta anormal dos tecidos adiposo, muscular e hepático à ação da insulina circulante (Mlinar et al 2007). Ela está associada em grande parte às mudanças no equilíbrio energético e a inflamação decorrente da ativação de citocinas nos adipócitos, miócitos e hepatócitos (Shoelson, Lee, Goldfine 2006; Hotamisligil 2006; Samuel, Shulman 2013). O método mais adequado para determinação da resistência à insulina é o *clamp euglicêmico hiperinsulinêmico*, contudo por ser muito dispendioso, torna-se inviável na prática clínica. O índice de HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) é um cálculo que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas coletadas em jejum (Matthews et al 1985). Sua finalidade é determinar a resistência à insulina (HOMA-IR) e a capacidade funcional das células beta-pancreáticas (HOMA- β) e apresentam uma boa correlação com a técnica padrão-ouro. O índice QUICKI (*Quantitative insulin-sensitivity check index*) também pretende avaliar a sensibilidade a insulina considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum (Katz et al 2000).

Além da insulina que atua de forma sinérgica com o glucagon, destacam-se na homeostase de energia a grelina, produzida prioritariamente no trato gastrointestinal (Kojima et al 1999; Castañeda et al 2010), e a leptina e adiponectina, expressas pelas células do tecido adiposo (Galic, Oakhill, Steinberg 2010). Os níveis séricos da grelina encontram-se aumentados quando o indivíduo está em jejum e diminuem rapidamente após a ingestão de

alimentos (Amini et al 2012) e entre suas múltiplas funções, estimula o aumento da secreção do hormônio do crescimento e atua no cérebro em relação à sensação de fome, regulação da ingestão de alimentos e peso corporal (Stengel, Taché 2012). A leptina tem estrutura similar às citocinas e exerce uma importante função fisiológica na regulação do apetite, ingestão alimentar e gasto energético, hematopoese e metabolismo ósseo, além da função neuroendócrina, interagindo com os distintos sistemas neuroendócrinos centrais que se encontram envolvidos no controle da ingestão alimentar. Ela também tem ação direta e inibitória sobre a liberação de insulina (Adamczak, Wiecek 2013). A sua concentração plasmática está parcialmente associada à massa de tecido adiposo e gordura subcutânea e as mulheres e os pacientes com DM2 tendem a apresentar níveis mais elevados de leptina (Martins, Faleiro, Fonseca 2012; Yadav et al 2013). A adiponectina modula diversos processos metabólicos, entre os quais a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos. Além disso, parece apresentar propriedades antiinflamatórias, antiaterogênicas e antidiabéticas e seus níveis no plasma estão inversamente associados com acumulação de gordura visceral (Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010; Ziemke, Mantzoros 2010). Não foram encontradas pesquisas que tenham analisado os níveis de grelina e leptina em pacientes com DG. Localizamos apenas um estudo que avaliou o nível de adiponectina nestes pacientes (Langeveld et al., 2007).

Como parece que os pacientes com DG tipo I em TRE estão mais suscetíveis a desenvolver resistência a insulina e DM2 (Langeveld et al 2008a; 2008b; Ucar et al 2009) a nossa hipótese é de que hormônios relacionados à homeostase de energia possam estar com seus níveis alterados em pacientes com DG. O objetivo desse estudo foi avaliar parâmetros da homeostase energética em pacientes com DG tipo I em TRE do Centro de Referência em doença de Gaucher do Rio Grande do Sul (CRDG/RS), Brasil.

2. Pacientes e métodos

2.1 Pacientes

Este trabalho constitui-se em um estudo transversal, de base ambulatorial, prospectivo e controlado. Os critérios de inclusão foram: possuir diagnóstico bioquímico de DG; possuir o tipo I da doença; ter comparecido à consulta no CRDG/RS entre setembro e dezembro de 2012 (período de agendamento e realização das coletas); ter idade ≥ 18 anos; estar em TRE regular (tempo mínimo=6 meses); concordar em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O CRDG/RS foi criado em 2003 com o objetivo de centralizar o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento do pacientes com DG do Estado. Ele integra o Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), atua em parceria com a Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul e conta com equipe multidisciplinar para atender integralmente os pacientes (Krug et al 2009).

Quinze pacientes preencheram os critérios de inclusão. A mediana de dose de enzima e de tempo de tratamento era, respectivamente, de 15 (15- 30) UI/kg/inf e de 5 (3-15) anos, sendo que 6 pacientes encontravam-se em uso de taliglucerase alfa (Aliglucerase alfa; Protalix Biotherapeutics) e 9 de imiglucerase (Cerezyme; Genzyme Corp). Os controles foram selecionados entre indivíduos saudáveis e não diferiram dos pacientes em relação a sexo, idade e IMC Ambos os grupos eram formados por indivíduos sedentários. A diferença de até 10% entre as variáveis (idade, IMC e níveis dos hormônios) foi considerada sem relevância clínica na comparação entre pacientes e controles.

2.2 Avaliação do estado nutricional

Para avaliação do estado nutricional foi utilizado o IMC e a medida da circunferência da cintura (Alberti et al 2009). As medidas antropométricas de peso, estatura e circunferência da cintura foram coletadas no dia da coleta do sangue para avaliação dos hormônios em

estudo. A classificação do estado nutricional foi realizada com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WHO 1995).

2.3 Avaliação da síndrome metabólica e resistência à insulina

A presença de síndrome metabólica foi definida pela presença concomitante dos seguintes critérios: aumento da circunferência abdominal (IDF, 2005: mulheres ≥ 80 cm; homens ≥ 90 cm); triglicerídeos aumentados (≥ 150 mg/dL); aumento de pressão arterial sistêmica (Sistólica: ≥ 130 mm Hg; Diastólica: ≥ 85 mm Hg); aumento da glicemia (≥ 100 mg/dL); e; nível reduzido de HDL colesterol (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres) (Alberti et al 2009). Para avaliar a homeostase metabólica foram utilizados os índices calculados a partir das fórmulas HOMA-IR, HOMA- β (Matthews et al 1985) e QUICKI (Katz et al 2000).

$$\text{❖ HOMA-IR} = (\text{glicose jejum (mg/mL)} \times 0,0555) \times (\text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL})/450)$$

Valores de referência:

IMC até 25 kg/m²: 0,4 a 2,9

IMC entre 25 e 30 kg/m²: 0,4 a 4,3

IMC acima de 30 kg/m²: 0,7 a 8,2

$$\text{❖ HOMA-}\beta = 20 \times \text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL}) / (\text{glicose jejum (mg/mL)} \times 0,0555) - 3,5$$

Valor de referência: 167-175

$$\text{❖ QUICKI} = 1 / \log \text{insulina jejum } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{glicose jejum (mg/mL)}$$

Valor de referência: $> 0,34$

2.4 Avaliação dos níveis dos hormônios insulina, grelina, leptina e adiponectina

As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas após 12 horas de jejum e o plasma armazenado a -80°C . Para as amostras de sangue da grelina acilada utilizou-se PHMB (*4-Hydroxymercuri Benzoic Acid Sodium Salt*), no plasma foi adicionado ácido clorídrico e,

após nova centrifugação, o sobrenadante foi aliquoteado em recipientes e congelados a -80°C . Para a sua análise, as amostras de foram analisadas em triplicata pelo método de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) fazendo uso de um kit para análise específico da marca SPI BIO, (Montigny Le Bretonneux França), usando micro placa de leitura (Dynex Technologies, Franklin, MA). Os níveis séricos da leptina e da adiponectina foram avaliados utilizando-se, respectivamente, os kits comerciais HU Leptin Elisa kit, Biosource, e HU Adiponectin Elisa, Biosource (Invitrogen Corporation, USA, 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012). As análises foram realizadas de acordo com seus respectivos protocolos.

2.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada no SPSS (SPSS for Windows, 18.0). A estatística descritiva foi apresentada em média e desvio padrão, ou mediana e quartis 1 e 3. Para avaliação da normalidade da distribuição das variáveis utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Para comparação de variáveis contínuas entre grupos e subgrupos foram utilizados: teste *t* de Student (variáveis paramétricas), ou teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis não paramétricas). Para a para análise de correlação entre as variáveis e outras condições clínicas foi utilizada a correlação de Spearman (variáveis não paramétricas). O nível de significância adotado foi de 5%.

2.6 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas Porto Alegre, Brasil (Projeto 11/0132), sendo necessária a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido para a inclusão do indivíduo no estudo.

3 Resultados

Quinze pacientes (três esplenectomizados) e 15 controles foram incluídos no estudo. Os dados comparativos entre pacientes e controles encontram-se na Tabela 1. As medianas

dos níveis de grelina, leptina, adiponectina, glicose, insulina e IGF1 dos pacientes não diferiram significativamente das dos controles.

A avaliação do estado nutricional pelo IMC indicou que 8 pacientes encontravam-se com peso adequado, 5 com sobrepeso e 2 com obesidade grau I. A medida de circunferência da cintura estava acima do limite indicado para 7 pacientes.

Oito pacientes apresentavam Síndrome Metabólica, cinco dos quais apresentavam e diminuição da sensibilidade à insulina pelo índice QUICKI, quatro pelo índice HOMA=IR e também capacidade funcional diminuída das células β do pâncreas pelo índice HOMA- β .

O grupo dos pacientes com síndrome metabólica apresentou índices significativamente maiores do que os sem síndrome metabólica para as seguintes variáveis: IMC, circunferência de cintura, triglicerídeos, insulina e leptina e índices menores para adiponectina (Tabela 2).

3.1 Os níveis de grelina acilada, leptina e adiponectina e os dados clínicos dos pacientes

Os níveis de grelina e de adiponectina apresentaram correlação entre si ($\rho=0,580$; $p=0,024$). Os dados das correlações encontradas entre os níveis dos hormônios analisados e variáveis do estado clínico dos pacientes encontram-se na Tabela 3. A média do nível de glicose dos pacientes com esplenomegalia ($n=7$) foi significativamente maior (com esplenomegalia= 97mg/dL ; sem esplenomegalia= 89mg/dL ; $p=0,016$) do que o sem esplenomegalia ($n=5$) e o de adiponectina foi significativamente menor (com esplenomegalia= $12\pm 918\mu\text{g/mL}$; sem esplenomegalia= $31\pm 18\mu\text{g/mL}$; $p=0,031$). O IGF apresentou uma associação inversa com a ferritina ($\rho=0,474$; $p=0,044$) e com a idade, mas esta não apresentou significância estatística ($\rho=0,420$; $p=0,068$).

A alta correlação encontrada entre a leptina e a insulina e os índices HOMA e QUICKI para os pacientes não se repetiu em relação ao grupo controle (insulina: $\rho=0,488$; $p=0,065$; HOMA-IR: $\rho=0,341$; $p=0,232$; HOMA- β : $\rho=0,365$; $p=0,199$; QUICKI: $\rho=-0,397$; $p=0,159$).

4. Discussão

Os resultados encontrados mostraram uma grande variabilidade entre todos os parâmetros analisados confirmando a heterogeneidade clínica do fenótipo dos pacientes com DG. Os níveis de insulina, grelina, leptina e adiponectina apresentaram muita variabilidade inter e intra-grupos o que era de certa forma esperado: para avaliar esses hormônios, normalmente os grupos são padronizados por faixa etária, IMC, sexo e doença. Como a DG é uma doença rara, não foi possível realizar essa padronização de modo que o grupo pesquisado era muito heterogêneo em relação a todas as variáveis com exceção da doença. Não houve diferença significativa entre pacientes e controles nas variáveis avaliadas como era esperado. É possível que isso decorra da heterogeneidade referida e pelo tamanho da amostra avaliada.

A avaliação do estado nutricional indicou que quase metade dos pacientes encontrava-se com excesso de peso e circunferência da cintura aumentada, indicando um risco adicional para síndrome metabólica (IDF 2005) e desenvolvimento de doenças associadas como resistência a insulina e DM2 (Langeveld et al 2008a; 2008b). Em nossa amostra, o estado nutricional expresso pelo IMC apresentou uma correlação significativa entre os níveis de grelina, leptina e adiponectina: inversa com os de grelina e adiponectina e direta com e leptina, o que é descrito na literatura como usual (Castañeda et al 2010; Adamczak, Wiecek 2013).

Mais da metade dos pacientes avaliados apresentavam síndrome metabólica e mais de um quarto deles também diminuição da sensibilidade à insulina avaliada pelo índice HOMA-IR. Os dados apresentados pelos pacientes são muito importantes para os profissionais focarem a sua orientação clínica no sentido de atuar preventivamente minimizando possíveis riscos futuros (Alberti et al 2009). A mudança de estilo de vida – principalmente sedentarismo e hábitos alimentares, poderão contribuir para a diminuição de peso corporal e, conseqüentemente, minimizar os riscos de desenvolvimento de DM2, problemas

cardiovasculares e câncer (Shaibi, Goran 2008). Contudo, os critérios para avaliar síndrome metabólica em DG devem ser analisados com cautela no que se refere aos índices de HDL-colesterol e de circunferência de cintura: os pacientes com DG apresentam um perfil lipídico diferenciado, com baixos níveis do colesterol total e suas frações (Stein et al 2011); e, também podem apresentar visceromegalias que interferem na medida da circunferência da cintura.

4.1 Os níveis de grelina acilada, leptina e adiponectina e os dados clínicos dos pacientes

Os níveis de grelina e adiponectina apresentaram correlação entre si, inversa com o IMC, circunferência de cintura e triglicerídeos e direta com o HDL-colesterol, o que está de acordo com a literatura (Amini et al 2012; Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010).

Os níveis de leptina apresentaram correlação inversa com o LDL-colesterol e o índice QUICKI e direta com o IMC, circunferência da cintura, dose de enzima, triglicerídeos, insulina e os índices HOMA-IR e HOMA- β . A alta correlação encontrada entre leptina e insulina não se repetiu com o grupo controle e nem em outro estudo realizado com a população adulta portuguesa (Martins, Faleiro, Fonseca 2012) o que pode indicar uma característica peculiar da DG. A resistência à insulina pode resultar do processo inflamatório decorrente da: a) expansão do tecido adiposo que, na obesidade, está associada com um aumento da infiltração de macrófagos, recrutados para os locais com danos nos tecidos sob a forma pró-inflamatória; b) secreção aumentada de leptina que também possui efeito pró-inflamatório; e, c) falta de proteção da adiponectina que possui efeitos anti-inflamatórios e tem seus níveis diminuídos na obesidade (Galic, Oakhill, Steinberg 2009). Além disso, como os pacientes com DG têm acúmulo de glicocerebrosídeos nos macrófagos (Grabowski, 2012), é possível que este acúmulo contribua para um efeito sinérgico com a atividade pró-

inflamatória normal da obesidade (Hotamisligil 2006), deixando esses pacientes ainda mais suscetíveis à resistência à insulina e desenvolvimento de DM2.

O grupo dos pacientes com síndrome metabólica apresentou índices maiores de IMC, circunferência de cintura, triglicerídeos, insulina e leptina e índices menores de grelina e adiponectina do que os sem síndrome metabólica. Esses dados são concordantes com os encontrados em outros estudos que descrevem que os índices de grelina e adiponectina são inversamente associados a massa corporal e a leptina que apresenta uma associação direta com a obesidade. (Amini et al 2012; Nishida, Funahashi, Shimomura 2007; Matsuzawa, 2010).

Os resultados referentes à adiponectina não concordaram com os encontrados em outro estudo (Langeveld et al 2007a) no qual os pacientes com DG apresentaram o nível de adiponectina significativamente mais baixo do que o dos controles. O grupo de pacientes da pesquisadora também era heterogêneo como o nosso em relação à idade, contudo o IMC era menor. Uma pesquisa realizada com pacientes com artrite reumatóide encontrou níveis elevados de adiponectina nessa população, o que foi atribuído ao processo inflamatório crônico desses pacientes. (Senolt et al 2006). Nesse sentido, uma hipótese para os índices encontrados em nossa pesquisa poderia ser análoga, uma vez que a imunohistoquímica realizada com tecido do baço de dois pacientes com DG que tiveram que fazer esplenectomia, apesar da TRE, demonstrou que apresentavam elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias em decorrência da atividade dos macrófagos (Boven et al 2004).

Uma parcela dos pacientes com DG tipo I, os que têm idade e IMC maiores, apresenta a homeostase de energia alterada, com síndrome metabólica e resistência à insulina.

Conclusão

Aumento de peso e da ocorrência de síndrome metabólica e de resistência à insulina parecem ser comuns em pacientes com DG tipo I em TRE. A leptina apresentou alta associação com a insulina e com os índices HOMA, podendo tornar-se um biomarcador para avaliar indícios precoces de resistência à insulina em pacientes com DG. Estudos adicionais são necessários para investigar as associações encontradas.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to thank the Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences at the School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); the staff of *Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul* (Rio Grande do Sul State Referral Center for Diagnosis, Monitoring and Treatment of Gaucher Disease); and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (FIPE/HCPA).

Referências

- Adamczak M, Wiecek A (2013) The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 33(1):2-13.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120:1640-1645.
- Amini P, Wadden D, Cahill F, Randell E, Vasdev S, Chen X, Gulliver W, Zhang W, Zhang H, Yi Y, Sun G (2012) Serum acylated ghrelin is negatively correlated with the insulin resistance in the CODING study. *PLoS One.* 7(9):e45657.
- Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS (1989) Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism.* 38(12): 1238-1243.
- Boven LA, van Meurs M, Boot RG et al (2004) Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated. *Am J Clin Pathol.* 122(3): 359-369.
- Castañeda TR et a (2010) Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol.* 31(1):44-60.

- Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA (1995) Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(9): 2653-2657.
- Doneda D, Lopes AL, Oliveira AR, Netto CB, Moulin CC, Schwartz IV (2011) Gaucher disease type I: Assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil. *Blood Cells Mol Dis.* 46(1):42-46.
- Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H (2008) Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol.* 7: 35.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 25;316(2):129-39.
- Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CE, Aerts JM, Groener JE (2008) Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta.* 389(1-2):109-13.
- Grabowski GA (2012) Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 13-8.
- Groener JEM, Poorthuis BJHM, Kuiper S, Hollak CEM, Aerts JMFG (2008) Plasma glucosylceramide and ceramide in type 1 Gaucher disease patients: Correlations with disease severity and response to therapeutic intervention. *Biochim Biophys Acta.* 1781 (1-2):72-8.
- Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, Endert E, Sauerwein HP, Romijn JA, van Oers MH (1997) Differential Effects of Enzyme Supplementation Therapy on Manifestations of Type 1 Gaucher Disease. *Am J Med.* 103(3):185-191.
- Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 14; 444(7121):860-7.
- International Diabetes Federation – IDF (2005) The IDF consensus world wide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
- Katz A, Nambi SS, Mather K (2000) Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2402-10.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 402(6762):656-60.
- Krug BC, Schwartz IV, Lopes de Oliveira F et al (2010) The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil. *Public Health Genomics,* 13:27-33.
- Langeveld M, Scheij S, Dubbelhuis P et al (2007) Very low serum adiponectin levels in patients with type 1 Gaucher disease without overt hyperglycemia. *Metabolism Clinical and Experimental.* 56:314-319.
- Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP et al (2008a) Type I Gaucher Disease, a Glycosphingolipid Storage Disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(3):845-851.
- Langeveld, M, de Fost M, AertS JM et al (2008b) Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 17:1-5.

- Martins MC, Faleiro LL, FONSE A (2012) Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. *Rev Port Cardiol.* 31(11):711-719.
- Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 28:412-9.
- Matsuzawa Y (2010) Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 86(2):131-41.
- Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al (2011) Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 86(1): 110-115.
- Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M (2007) Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 375:20-35.
- Nikolopoulos D, Theocharis S, Kouraklis G (2010) Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. *Med Sci Monit.* 16(7):RA147-62.
- Nishida M, Funahashi T, Shimomura I (2007) Pathophysiological significance of adiponectin. *Medical Molecular Morphology.* 40 (2): 55-67.
- Read A, Donai D (2010) *New Clinical Genetics, 2nd Revised Edition*, Scion Publishing Ltd.
- Samuel VT, Shulman GI (2012) Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 148(5): 852–871.
- Senolt, L. ; Pavelka, K. ; Housa, D. ; Haluzik, M (2006) Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis *Cytokine.* 35(5-6):247-52
- Shaibi GQ, Goran MI (2008) Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A focus on insulin resistance. *J Pediatr.* 152(2): 171–176
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 116(7): 1793–1801.
- Stein P et al (2011). Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 34(2):429-37.
- Stein P et al (2010) Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 85(7):472-6.
- Stengel A, Taché Y (2012) Gastric peptides and their regulation of hunger and satiety. *Curr Gastroenterol Rep.* 14(6):480-8.
- Ucar SK, Coker M, Argin M, Akman S, Kara S, Simsek DG, Darcan S (2009) A cross-sectional, mono-centric pilot study of insulin resistance in enzyme replacement therapy patients with Gaucher Type I without overweight. *Mol Genet Metab.* 96(1):50-51.
- WHO (World Health Organization 1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland, (Report n° 854).
- Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A (2013) Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 18;417:80-4.
- Ziemke F, Mantzoros CS (2010) Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr.* 91(1):258S-261S.
- Zimran A (2011). How I treat Gaucher disease. *Blood.* 118(6):1463-71.

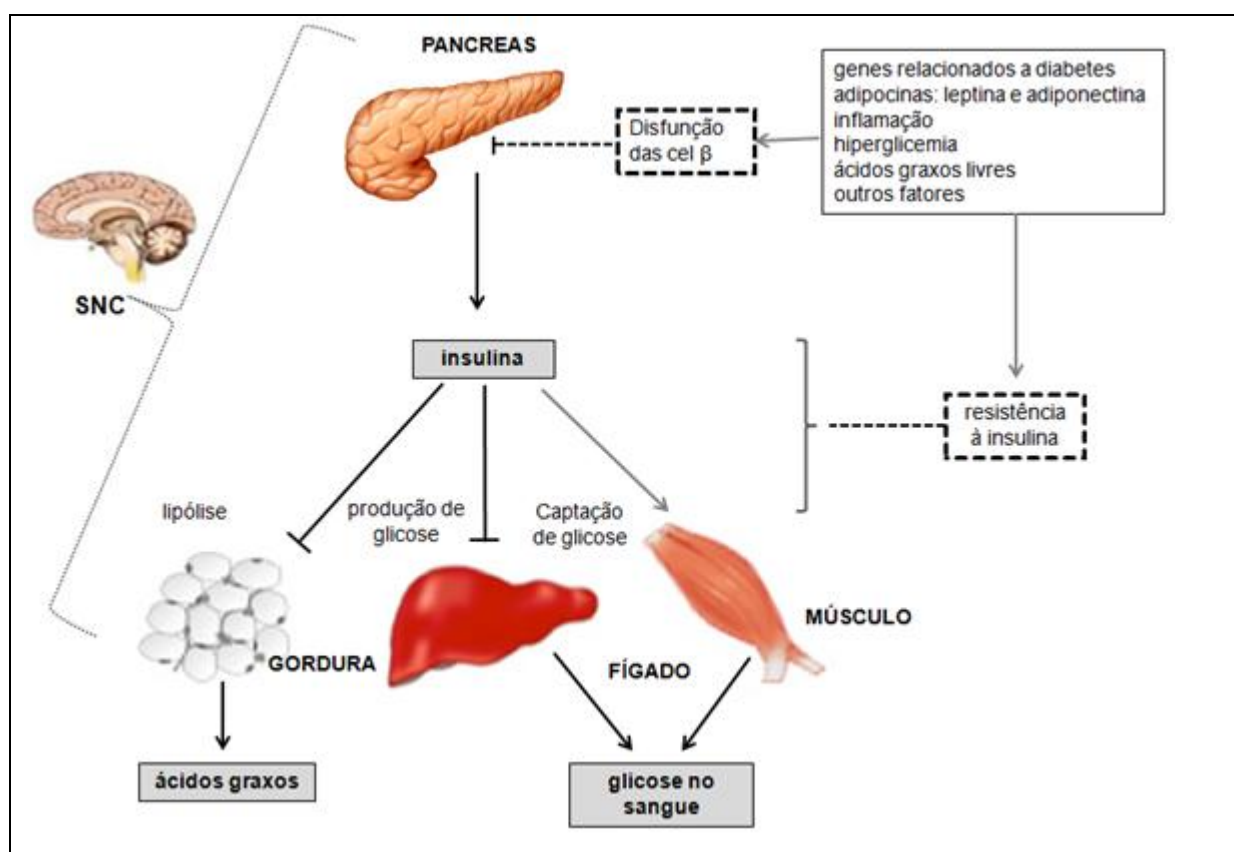


Figura 1 Fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2: diminui a secreção de insulina, aumenta a sua resistência em órgãos fins, bem como aumentam os níveis de glicose e ácidos graxos livres no sangue. Adaptado de READ, DONNAI 2010

Tabela 1 Comparação das variáveis entre pacientes e controles

	Paciente	Controle	
	mediana (Q1 -Q3)	mediana (Q1-Q3)	<i>p</i>
Sexo M/F	11 : 4	11 : 4	-
Idade (anos)	46 (26-56)	47 (25-51)	0,885
IMC (kg/m ²)*	24 (22-29)	24 (23-28)	0,803
Glicose (mg/dL)	95 (87-99)	90 (87-94)	0,132
Insulina (μU/dL)	8 (5-14)	9 (6-12)	0,733
IGF1 (ng/mL)	203 (144-266)	196 (134-230)	0,383
HOMA-IR	1,74 (1,3-3,4)	2,0 (1,4-3,1)	0,861
HOMA-β	93 (167-183)	116 (87-156)	0,793
QUICKI	0,35 (0-0)	0,34 (0,32-0,36)	0,843
Grelina acilada (pg/mL)	146 (77-360)	148 (103-229)	0,230
Leptina (μg/mL)	7 (3-37)	3 (2-34)	0,050
Adiponectina (μg/mL)	15 (8-42)	6 (1-16)	0,088

Q: quartil

*Oito pacientes encontravam-se com peso adequado, 5 com sobrepeso e 2 com obesidade grau I.

Tabela 2 Comparação entre variáveis do estado clínico de pacientes com doença de Guacher tipo I que apresentam ou não síndrome metabólica

	Paciente com síndrome metabólica n=8 média±desvio-padrão	Paciente sem síndrome metabólica n=7 média±desvio-padrão	<i>p</i>
Sexo M/F	6 : 2	5 : 2	-
Idade (anos)	47±16	34±12	0,118
IMC (kg/m ²)*	28±3	23±2	0,006
Circunferência da cintura (cm)	97±10	80±8	0,004
Glicose (mg/dL)	95±6	92±7	0,307
Insulina (μU/dL)	13±6	7±2	0,028
Triglicerídeos (mg/dL)	215±61	89±35	<0,0001
Colesterol total (mg/dL)	164±41	161±21	0,855
HDL colesterol (mg/dL)	36±9	43±15	0,245
Grelina acilada (pg/mL)	127±67	426±249	0,053
Leptina (μg/mL)	30±17	5±7	0,004
Adiponectina (μg/mL)	11±9	33±18	0,020

Teste: Teste para amostras independentes. O valor de *p* foi considerado significativo <0,05 (em negrito). IMC: índice de massa corporal; LDL-colesterol: lipoproteína de baixa densidade; HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidade.

Tabela 3 Dados clínicos e laboratoriais de pacientes com doença de Gaucher tipo I com Síndrome Metabólica

	Pacientes							
	1*	2	3	4	5	6*	7	8
Idade (anos)	56	52	26	57	32	27	58	65
Tempo de tratamento (anos)	14	1	11	5	1	15	3	4
Dose de enzima (UI/kg/inf)	30	15	30	15	15	15	15	45
IMC kg/m ²	26	32	31	24	25	23	29	30
HDL (mg/dL)	44	25	47	45	25	35	36	28
Triglicerídeos (mg/dL)	162	184	345	224	151	223	195	236
Glicose (mg/dL)	97	96	86	103	93	89	99	100
Insulina (μU/dL)	19	14	8	4	6	13	20	19
Hipertensão (Sim/Não)	Sim	Sim	Sim	Sim	No	Não	Sim	Não

Pacientes 1 e 6: sexo feminino

Tabela 4 Correlações entre os níveis de grelina, leptina e adiponectina e parâmetros do estado clínico dos pacientes com doença de Gaucher tipo I

	Grelina (n=12)		Leptina (n=15)		Adiponectina (n=15)	
	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>	Rho	<i>p</i>
IMC (kg/m ²)	-0,587	0,022	0,461	0,042	-0,681	0,005
Circunferência da cintura (cm)	-0,511	0,045	0,491	0,031	-0,717	0,001
Dose de enzima (UI/kg/inf)	0,273	0,390	0,563	0,029	-0,143	0,306
LDL-colesterol (mg/dL)	0,343	0,276	-0,459	0,042	0,557	0,015
HDL-colesterol (mg/dL)	0,525	0,040	0,150	0,595	0,513	0,025
Triglicerídios (mg/dL)	-0,699	0,011	0,581	0,023	-0,593	0,010
Insulina (mg/dL)	-0,301	0,341	0,832	<0,001	-0,016	0,957
HOMA-IR	-0,287	0,366	0,806	<0,001	-0,011	0,972
HOMA-β	-0,203	0,527	0,864	<0,001	-0,031	0,900
QUICKI	0,296	0,351	-0,847	<0,001	0,039	0,900

O valor de *p* foi considerado significativo quando <0,05: valores significativos em negrito.

IMC: índice de massa corporal; LDL-colesterol: lipoproteína de baixa densidade; HDL-colesterol: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; HOMA-β: Homeostatic model assessment *beta*-cell function; QUICKI: Quantitative insulin-sensitivity check index.

5.4 ARTIGO 4 EM INGLÊS

ASSESSMENT OF BASAL METABOLIC RATE AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE III

D. Doneda^{1,2}; F. Vairo³; A. L. Lopes⁴; A. R. de Oliveira⁴; P. Schestatsky⁵; M. M.
Bianchin^{1,5,6}; C. C. Moulin^{5,7}; I. V. D. Schwartz^{1,6,8}

O presente artigo foi submetido ao Journal Inherited Metabolic e Diseases (JIMD) Reports em março, recebeu os pareceres dos revisores e o texto está sendo reestruturado de acordo com as sugestões recebidas.

**ASSESSMENT OF BASAL METABOLIC RATE AND NUTRITIONAL STATUS IN
PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE III**

D. Doneda^{1,2}; F. Vairo³; A. L. Lopes⁴; A. R. de Oliveira⁴; P. Schestatsky⁵;
M. M. Bianchin^{1,5,6}; C. C. Moulin^{5,7}; I. V. D. Schwartz^{1,6,8}

1. Post-Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
2. LTD Laboratory, Nutrition Program, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
3. Post-Graduate Program in Genetics and Molecular Biology, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
4. School of Physical Education, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
5. Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
6. B.R.A.I.N. Laboratory, Center for Experimental Research, HCPA, Porto Alegre, Brazil.
7. Center for Studies in Food and Nutrition (CESAN), HCPA/UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
8. Department of Genetics, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Divair Doneda, Laboratório de Técnica Dietética, Faculdade de Medicina – UFRGS, Rua Ramiro Barcelos, 2400, CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brazil. Phone: +55 51 33085610. E-mail: divair@gmail.com

Word count: 2397 words

Abstract count: 233 words

Number of tables: 1 table

Running title: Hypermetabolism in patients with Gaucher disease type III

Online database accession number: OMIM 231000.

Abbreviations:

GD Gaucher disease; BMR basal metabolic rate; ERT enzyme replacement therapy

Keywords:

Nutritional Status; Gaucher Disease type III; Basal Metabolic Rate; Indirect Calorimetry

ABSTRACT

Gaucher disease type III (GD III) is a rare form of GD characterized by neurological involvement and severe systemic disease. The objective of this study was to assess the nutritional status and energy metabolism of patients with GD III. **Methods:** The basal metabolic rate (BMR, measured by indirect calorimetry) and anthropometric parameters (height, weight, BMI and arm circumference) of three patients with GD III (p.L444P/L444P genotype) were assessed at different timepoints. The clinical severity of GD was assessed by means of physical examination, laboratory tests, imaging findings, and the severity scores proposed by Zimran (SSI) and Davies (SSNI). **Results:** The measured BMR of patients 1 (age 14 years, no ERT, SSI score 33, SSNI score 14.5), 2 (age 17 years, current ERT, SSI score 33, SSNI score 16), and 3 (age 20 years, current ERT, SSI score 33, SSNI score 7.5) was 47%, 72%, and 15% higher than that estimated by the Harris–Benedict equation respectively. Patients with a more severe phenotype had more marked hypermetabolism. Patients 1 and 2 had BMI-for-age z scores of -1.09 and -1.39 respectively and height-for-age z scores of -4.27 and -3.02 respectively; patient 3 had a BMI of 24.7kg/m². **Conclusion:** All three patients exhibited hypermetabolism; however, the two patients with the highest BMR had more severe GD III and were malnourished. Additional studies are warranted to assess whether hypermetabolism may be a biomarker of disease severity in GD.

Summary:

Assessment of nutritional status and energy metabolism by indirect calorimetry in patients with Gaucher disease type III.

Details of the contributions of individual authors, making clear who has contributed pertinent aspects of the planning, conduct, and reporting of the work described in the article.

Divair Doneda led the literature review and chart review stages of the study, performed nutritional assessment of all patients, and wrote the article.

Filippo Vairo performed clinical examinations and assisted in chart review and drafting of the article.

André L. Lopes and **Alvaro R. de Oliveira** designed the study, collected data for assessment of energy metabolism, and reviewed and suggested improvements to the article.

Marino M. Bianchin and **Pedro Schestatsky** performed neurological examinations and revised the first draft of manuscript.

Cileide C. Moulin read the review article and made suggestions to its organization.

Ida V. D. Schwartz supervised all stages of the research, review and submission of the article.

“All authors confirm there are no conflicts of interests to declare”

ASSESSMENT OF BASAL METABOLIC RATE AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH GAUCHER DISEASE TYPE III

Divair Doneda, Filippo P Vairo, André L Lopes, Álvaro R de Oliveira, Pedro Schestatsky, Marino M Bianchin, Cileide C Moulin, Ida VD Schwartz

1. Introduction

Gaucher disease (GD, OMIM 230800) is the most prevalent lysosomal storage disorder. It is the result of mutations in the *GBA* gene, which codes for the enzyme glucocerebrosidase (GBA, EC 3.2.1.45), located on chromosome 1q21.31. GBA deficiency leads to a progressive buildup of its substrate, glucocerebroside, which in turn accounts for the clinical manifestations of Gaucher disease (Cox-Brinkman et al 2008). Regardless of genotype, patients with GD may present with a range of phenotypic variation, the reasons for which remain unclear (Hruska et al 2007); the clinical picture may include hematological changes (anemia and thrombocytopenia), biochemical abnormalities, and visceral (hepatosplenomegaly) and skeletal involvement (Vellodi et al 2009). The treatment of choice is enzyme replacement therapy (ERT), which has been available since the 1990s (Elstein and Zimran 2009), but substrate reduction therapy is an option.

Three forms of GD have been described: a) type I, the most prevalent form, characterized by visceral, hematological, and bone disease, with absence of neurological involvement; b) type II, or acute neuronopathic GD, with very early onset of clinical manifestations and major neurological involvement; and c) type III (OMIM: 231000), subacute or chronic neuronopathic GD, which is similar to type II but less severe (Schiffmann and Vellodi 2007). Type III GD can be further divided into subtypes according to the nature and extent of neurological involvement: some patients have more severe neurological manifestations with progressive myoclonus epilepsy and mild visceral involvement (type IIIA), whereas others have severe visceral disease and oculomotor apraxia as the sole sign of neurological involvement (type IIIB) (Patterson et al 1993). A third variant (type IIIC), characterized by oculomotor apraxia, moderately severe visceral involvement, and progressive cardiovascular calcifications, has also been described (Abrahamov et al 1995).

In addition to neurological involvement, GD III is also characterized by a range of clinical manifestations of varying intensity. The severity of these manifestations can be mitigated with ERT, which is, however, ineffective for neurological involvement, as the

enzyme crosses the blood–brain barrier poorly (Cox-Brinkman et al 2008; Vellodi et al 2009). Some investigators have suggested that substrate reduction therapy with miglustat (Zavesca®; Actelion Pharmaceuticals, Allschwill, Switzerland) as an add-on to ERT might be beneficial in patients with GD III, as miglustat crosses the blood–brain barrier (Treiber et al 2007; Capablo et al 2007). However, a randomized controlled trial of GD III patients with ERT + miglustat as the intervention and ERT alone as the comparator control showed no significant benefit in neurological manifestations after 12 months of therapy, although there was some improvement in pulmonary involvement and chitotriosidase levels (Schiffmann et al 2008). Some studies have reported an association between total splenectomy and adverse neurological outcomes (Davies et al 2007a). As GD III is even more rare than GD I, few patients have been studied, particularly with respect to nutritional status (Bembi et al 1994; Erikson et al 1995; Tyłki-Szymanska and Czartoryska 1999; Altarescu et al 2001). We were unable to find any assessments of the basal metabolic rate (BMR) of patients with Gaucher disease type III in the literature and this information might be useful to design new therapeutical approaches.

The objective of this study was to assess the nutritional status and energy metabolism of patients with GD III, subtype B, treated at a center of reference for Gaucher disease management in Rio Grande do Sul, Brazil.

2. Methods

This study included all three patients (two male, one female) with GD III followed at the Rio Grande do Sul State Referral Center for Diagnosis, Monitoring and Treatment of Gaucher Disease (CRDG). The Center was established in 2003 with the purpose of centralizing diagnosis, management, and follow-up of patients with GD living in the state. It is part of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Medical Genetics Service (HCPA Genetics), in partnership with the State Health Department, and is staffed by a multidisciplinary team that provides comprehensive care (Krug et al 2009). The CRDG cohort currently comprises 40 patients, three of whom have GD type III.

The diagnosis of GD had previously been established by the usual clinical, enzymatic, and molecular parameters. Energy metabolism was assessed by indirect calorimetry, performed between 7 and 9 a.m., after patients had been instructed to a 12 hours fasting. BMR was measured with a MedGraphics CPX-D breath-by-breath cardiopulmonary exercise testing system, using manufacturer-recommended calibration and gas collection protocols, and the equation proposed by Weir (1949). Results were converted into kcal/day and compared with

BMR as estimated by the Harris–Benedict equation (Harris and Benedict 1919). Changes up to 10% in BMR have not been considered clinically relevant since studies have reported that the reassessment of indirect calorimetry in healthy individuals can result in alterations by 3–5% when conducted after 24 h or up to 10% when conducted after weeks or months (Compher et al 2006).

Nutritional assessment was based on height-for-age and body mass index (BMI)-for-age z scores for the adolescent patients (1 and 2) and on BMI for the adult patient (3); arm circumference was measured in all three patients. Nutritional status was diagnosed in accordance with World Health Organization guidelines (WHO 1995 and 2008) and arm circumference was measured as per Frisancho (1990). GD severity was assessed on the basis of the systemic involvement score proposed by Zimran et al (1992) and the neurological severity score proposed by Davies et al (2007b). This study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee (project no. 08/204), and all patients (or their legal guardians) provided written informed consent for participation.

3. Results

A summary of the clinical profile of all three patients is shown in Table 1. Clinical, laboratory, and imaging findings were indicative of a more severe disease phenotype in patients 1 and 2 as compared with patient 3; this was corroborated by neurological examination. At the time of inclusion, patient 1 was untreated due to the development of allergic reactions to imiglucerase (Genzyme Corp., Allston, MA) after 10 years of ERT and taliglucerase alfa (Protalix, Carmiel, Israel) as well (Vairo et al 2013). Patient 2 was on imiglucerase ERT (60 IU/kg/infusion), as was patient 3 (60 IU/kg/infusion until age 16 and 30 IU/kg/infusion thereafter). Patients 2 and 3 are siblings and had undergone splenectomy—at age 2.9 and 5.7 respectively—before starting ERT.

All patients had severe bone changes that hindered height measurement: Patient 1 had major thoracic kyphosis, thoracolumbar scoliosis, and coxa valga; Patient 2 had kyphoscoliosis and lumbosacral hyperlordosis; and Patient 3 had thoracolumbar hyperkyphosis and wedge-shaped vertebrae due to a history of pathological fractures.

3.1 Basal metabolic rate: Patient 1 underwent two assessments: at month 8 and month 38 after treatment discontinuation. In these assessments, BMR was 14% and 47% higher than that estimated by the Harris–Benedict equation respectively, corresponding to 43 and 51 kcal/kg/day. Patients 2 and 3 had a BMR 72% and 15% higher than that estimated by the Harris–Benedict equation, corresponding to a 52 and 28 kcal/kg/day, respectively.

3.2 Nutritional status: Before ERT, the weight-for-age z scores of patients 1, 2, and 3 (at age 1.8, 2.9, and 5.7 years respectively) were -2.28, -1.20, and -4.45. Patient 1 had a height-for-age z score of -4.11. At initial assessment, patient 1 had BMI-for-age and height-for-age z scores of -1.16 and -2.54 respectively, versus -1.09 and -4.27 respectively at second assessment. Patient 2 had BMI-for-age and height-for-age z scores of -1.39 and -3.02 respectively, and patient 3 had a BMI of 24.7 kg/m² (height-for-age z score at age 19 years: -1.93). Arm circumference was below the 5th percentile in patients 1 and 2 and between the 50th and 75th percentiles in patient 3.

4. Discussion

The findings of this study showed that all three patients had hypermetabolism, regardless of current ERT. This is not expected since many chronic disease are associated with hypermetabolism (Schols 2003; Kao et al 2011). Indeed, one patient had a BMR 70% higher than the estimated rate despite treatment, which may explain the malnutrition diagnosis. Patient 1, who was not on ERT, underwent repeat metabolic assessment, which showed a marked increase in BMR concomitantly with deterioration in clinical status: worsening blood cell counts, development of hepatomegaly, progression of splenomegaly from mild to severe, and deterioration of airflow from intact to severe restrictive respiratory disease (Table 1). The organomegaly identified on physical examination and imaging tests was also reflected in an increase in BMI during the assessment period despite frank malnutrition.

One hypothesis for this hypermetabolic state involves the pulmonary manifestations these patients experience. Lung compliance is affected by kyphoscoliosis, as shown by the evidence of restrictive lung disease on spirometry. The only patient with normal spirometry in this sample had relatively mild hypermetabolism. Patients with decreased lung compliance exhibit below-normal vital capacity, which may interfere with the metabolic rate as assessed by indirect calorimetry due to abnormalities in gas exchange. In previous studies, malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease were found to have BMRs 18% higher than those of healthy controls (Baarends et al 1997; Schols 2003; Kao et al 2011). This increase is explained chiefly by the increased respiratory rate that occurs secondary to alveolar involvement, medication use, and a chronic inflammatory state. However, in our series, patients experienced BMR increases of up to 70%, which suggests that pulmonary involvement may be a contributing factor to these abnormalities in energy metabolism rather than their sole cause. Studies have shown that patients with GD type I also exhibit a

hypermetabolic state, the causes of which remain unclear (Barton et al 1989; Corssmitt et al 1995; Doneda et al 2011).

The pulmonary manifestations present in these three patients are consistent with data in the literature, which reports an increased risk of these manifestations in patients homozygous for the p.L444P mutation (Santamaria et al 1998); in one study of GD III patients conducted in France, of four patients with the genotype, three had some degree of pulmonary involvement (Kraoua et al 2011). The two patients in our series with pulmonary involvement and a more severe phenotype also had comparatively marked hypermetabolism. Within this context, hypermetabolism appears to be a biomarker of disease severity.

The application of indirect calorimetry, nonetheless, shows some limitations. It requires specific conditions for reproducibility of results, such as follow: a) adherence to a protocol establishing fasting period, intake restriction of some substances such as caffeine, ethanol and nicotine as well as restriction to some physical activities previously to the assessment; b) a physically comfortable place under temperature between 20° to 25°C; and, c) fulfillment of 10 to 20 minutes rest before assessment followed by patients' permanence in a lying-down in supine position for collection of respiratory gases, whose respiratory quotient must be within the interval $>0,7$ and <1 (Compher et al 2006). This protocol for BMR assessment and the possible difficulties showed by some GD III patients in remaining in supine position may compromise its application as a biomarker of the disease. In relation to the patients assessed in this study, the protocol for assessing ERT through indirect calorimetry was strictly followed and they showed no difficulties in remaining still during the procedure.

Regarding the genotype–phenotype association, all three patients have the p.L444P/L444P genotype, but they have very distinct phenotypes—even the sibling pair (patients 2 and 3). Although these patients received ERT from a very young age, skeletal deformities were still present. All three patients had the same score on the severity index proposed by Zimran et al (1992), but clinical examination and the neurological involvement severity score developed by Davies et al (2007b) suggested that patients 1 and 2 had more severe disease than patient 3. We believe the similar severity scores produced by the Zimran index are attributable to methodological limitations: a) this score is not very sensitive to changes in the clinical status of patients with GD III, as some parameters (e.g. neurological involvement, fractures, splenectomy) are irreversible; b) certain score components are not graded (e.g. the score for presence of neurological disease is 20 points, regardless of the degree of involvement; 5 points are assigned in the presence of pulmonary involvement, regardless of whether it is mild, moderate, or severe); c) it does not provide for some limitations we believe

constitute important criteria of disease severity, such as inability to walk unaided, cognitive difficulties, and reliance on a caregiver for activities of daily living. In our opinion, the Davies neurological assessment score was adequately representative of clinically observed findings and, therefore, appears to be more appropriate for this patient population.

Nutritional assessment of patients with GD III can be quite complex, due to the presence of skeletal deformities. Height could not be measured adequately in any of the three patients, thus making the BMI an unreliable indicator. Likewise, assessment of waist circumference is hindered by the presence of organomegaly, and subscapular skinfold measurement, by bone deformity. We were unable to find any published literature on the nutritional assessment of such patients; therefore, we are unaware of whether GD III patients treated at other centers present with similar skeletal abnormalities or are similarly predisposed to malnutrition as compared with two of the patients managed at our service.

The patients reported herein have very severe disease, and, accordingly, were quite severely malnourished at the start of treatment. As treatment progressed, their weight z scores improved, although only patient 3 achieved an adequate weight. After a period of catch-up growth early in the course of treatment, the weight z scores of patients 1 and 2 appear to have plateaued at an unsatisfactory level.

On reviewing the literature, we found four studies that assessed the growth of children and adolescents with GD III, among other parameters. In the first study, three patients with GD III experienced substantial catch-up growth and two experienced catch-up weight gain after 12 months of ERT (Bembi et al 1994). In the second study, the authors reported that patient growth returned to normal after ERT (Erikson et al 1995). The third study reported the outcome of eight patients (five children) after 28 months of alglucerase ERT. Three non-splenectomized pediatric patients exhibited improved growth dynamics as compared to the other two children; improvement in weight was less marked, probably due to the presence of visceromegaly and ascites at baseline (Tylki-Szymanska and Czartoryska 1999). The fourth study reported the weight and height outcomes of patients with GD III. According to the authors, ERT-responsive patients exhibited normal or accelerated growth during the study period (Altarescu et al 2001).

These studies detected improvements in organomegaly, cell counts, and growth—similar to those seen in patients with type I disease—over the course of the observation period. However, we were unable to find any studies that addressed whether the improvements in weight and height seen in the early stages of therapy remain over time and whether such patients achieve adequate BMI and height by the end of the growth period. In

the present study, we observed that nutritional status indicators initially improved, but later plateaued at inadequate levels in two of the three patients.

4. Conclusion

Assessment of BMR showed that all three patients were in a hypermetabolic state, which was particularly marked in the patients with more severe disease. Whether hypermetabolism contributes to disease severity or severe disease leads to hypermetabolism is still unclear. Nutritional status assessment showed that the two GD III patients who were malnourished had more severe hypermetabolism, which may have had an adverse impact on their clinical condition. We believe evaluation of metabolism in this patient population may contribute to the development of nutritional guidance that is better suited to patients' real needs, and that an understanding of the causes of hypermetabolism may aid management of GD. Further studies are required to elucidate the causes of hypermetabolism and malnutrition in patients with GD III.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors would like to thank the Graduate Program in Medicine: Medical Sciences at the School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); the staff of *Centro de Referência Estadual para diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos pacientes com Doença de Gaucher do Rio Grande do Sul* (Rio Grande do Sul State Referral Center for Diagnosis, Monitoring and Treatment of Gaucher Disease); and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Incentive Fund (FIPE/HCPA).

6. REFERENCES CITED

Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I et al (1995) Gaucher's disease variant characterized by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet*, 346: 1000–1003.

Altarescu G, Hill S, Wiggs E et al (2001) The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 138: 539-547.

Baarends EM, Schols AMWJ, Pannemans DLE, Westerterp KR, Wouters EFM (1997) Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 55:549–54.

Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS (1989) Resting Energy Expenditure in Gaucher's Disease Type 1: Effect of Gaucher's Cell Burden on Energy Requirements. *Metabolism*, 38(12): 1238-1243.

- Bembi B, Zanatta M, Carrozzi M et al (1994) Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet*, 344(8938):1679-82.
- Capablo JL, Franco R, de Cabezón AS, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P (2007) Neurologic improvement in a type 3 Gaucher disease patient treated with imiglucerase/miglustat combination. *Epilepsia*, 48(7):1406-8.
- Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L (2006) Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 106:881–903.
- Corssmit EP, Hollak CE, Endert E, van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA (1995) Increased Basal Glucose Production in Type 1 Gaucher's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(9): 2653-2657.
- Cox-Brinkman J, van Breemen MJ, van Maldegem BT et al (2008) Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III. *J Inherit Metab Dis*, 31:745-752.
- Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tytki-Szymanska A, Vellodi A (2007a) Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: Review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis*, 30:935-942.
- Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A (2007b) A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 30(5):768-82.
- Doneda D, Lopes AL, Oliveira AR, Netto CB, Moulin CC, Schwartz IV (2011) Gaucher disease type I: Assessment of basal metabolic rate in patients from southern Brazil. *Blood Cells Mol Dis*, 46(1):42-46.
- Elstein D, Zimran A (2009) Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets & Therapy*, 3:407-417.
- Erikson A, Astrom M, Mansson JE (1995) Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics*, 26: 203-207.
- Frisancho AR (1990) Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Michigan, The University of Michigan Press. 189p.
- Harris JA, Benedict FG (1919) A biometric study of basal metabolism in man. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington.
- Hruska KS, LaMarca ME, Sidransky E (2007) Gaucher Disease: Molecular Biology and Genotype-Phenotype Correlations. In: Futerman AH, Zimran A, eds. *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis. p: 13-48.
- Kao CC, Hsu JW, Bandi V, Hanania NA, Kheradmand F, Jahoor F (2011) Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism*, 60(10):1449-55.
- Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al (2011) A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev*. 33(2):131-9.
- Krug BC, Schwartz IV, Lopes de Oliveira F et al (2010) The management of Gaucher disease in developing countries: a successful experience in southern Brazil. *Public Health Genomics*, 13:27-33.

Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneshki C et al (1993) Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology*, 43:1993–1997.

Santamaria F, Parenti G, Guidi G, Filocamo M, Strisciuglio P, Grillo G et al (1998) Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *Am J Respir Crit Care Med*. 157(3 Pt 1): 985-9.

Schiffmann R, Vellodi A (2007) Neuronopathic Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A, (eds). *Gaucher disease*. Boca Raton: CRC Taylor & Francis, p. 175-196.

Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C et al (2008) Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol*. 64(5):514-22.

Schols A (2003) Nutritional modulation as part of the integrated management of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Nutr Soc*. 62(4):783-91.

Vairo F, Netto C, Dorneles A, Mittelstadt S, Wilke M, Doneda D et al (2013) Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Gaucher Disease Type III: A Paradigmatic Case Showing Severe Adverse Reactions Started a Long Time After the Beginning of Treatment. *JIMD Rep*. 2013.

Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T et al (2009) Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*, n. 32, p. 660-664, 2009.

Table 1: Summarized profile of patients with Gaucher disease type III included in the study

	Patient 1		Patient 2 ¹	Patient 3 ¹
	Assessment 1	Assessment 2		
Sex	Male		Male	Female
Genotype	p.L444P/ L444P		p.L444P/ L444P	p.L444P/ L444P
Disease subtype	IIIB		IIIB	IIIB
Age (years)	11.8	14.2	17	20
Age at start of treatment (years)		1.8 ²	2.9	5.7
Treatment duration (years)	— ^{3a}	— ^{3b}	14	14
Imiglucerase dose (IU/kg/infusion)	—	—	60	30 ⁴
Weight (kg)	26.1	29.7	42.7	56
Height (cm)	130.0	132.0	153.0	150.5
Body mass index (kg/m ²)	15.4	17.0	18.2	24.7
Splenectomy (Y/N)	No	No	Yes	Yes
Splenomegaly (Y/N)	Yes	Yes	—	—
Hepatomegaly (Y/N)	No	Yes	No	No
Osteoporosis (Y/N) ⁵	—	—	No	No
Respiratory involvement ⁶	—	RLD+ILD	RLD+ILD	None
Respiratory rate (mean)	—	30	20	—
Hemoglobin (g/dL)	9.8	8.0	13.5	11.4
Platelets (× 10 ³ /mm ³)	165	56	454	437
Chitotriosidase (nmol/mL/h).VR(a)	9939	19878	10409	10938
Albumin (g/dL)	—	2.9	4.3	4.6
SSI – Severity score ⁷	25	33	33	33
SSNI – Neurological severity score ⁸	—	14.5	16	7.5
Basal metabolic rate (kcal/kg/d)	43	51	52	28

— not measured/unavailable.

1- Patients 2 and 3 are siblings.

2- Patient discontinued enzyme replacement therapy after 10 years of treatment due to a severe allergic reaction (Vairo et al 2013).

3- At the time of assessment, the patient had been off ERT for a) 8 months; b) 38 months.

4- 60 IU/kg/infusion until age 16 and 30 IU/kg/infusion thereafter.

5- Assessed by bone density scanning. Not performed in patient 1.

6- Characterized by restrictive lung disease (RLD, assessed by spirometry) and interstitial lung disease (ILD, assessed by computed tomography). Lung function tests (spirometry) of patient 1 showed mild, proportionate reduction of FVC and FEV1 and intact air flow at assessment 1, which had progressed to severe restrictive lung disease unresponsive to bronchodilator therapy by assessment 2.

7- Zimran et al 1992.

8- Davies et al 2007b.

6 CONCLUSÕES

6.1 CONCLUSÕES POR OBJETIVOS

Objetivos primários

✓ **Objetivo primário 1**

Avaliar o estado nutricional dos pacientes com doença de Gaucher acompanhados no CRDG/RS.

Entre os 31 adultos com DG tipo I, quatorze apresentaram sobrepeso ou obesidade grau I, todos os pacientes <18 anos estavam com peso e estatura adequados. Os pacientes com DG tipo III apresentaram hipermetabolismo e dois deles estavam desnutridos. Os pacientes com doença de Gaucher tipo I em tratamento tendem a apresentar estado nutricional adequado ou excesso de peso enquanto que os de tipo III, mesmo em tratamento com imiglucerase, estão mais suscetíveis à desnutrição. O subgrupo que iniciou o tratamento com idade >18 anos (n=16) teve um aumento significativo de IMC após a TRE ($p=0,001$) e o que iniciou a TRE com menos de 16 anos teve um aumento significativo no escore-z para estatura e IMC ($p=0,004$ e $p=0,032$). Os dados sugerem que a TRE tende a normalizar o crescimento de crianças e adolescentes e contribui para o aumento de peso em adultos com DG tipo I.

✓ **Objetivo primário 2**

Avaliar os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG tipo I em TRE e em acompanhamento no CRDG/RS.

Síndrome metabólica e resistência a insulina parecem ser comuns em pacientes com DG tipo I. A mediana de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes não diferiu da dos controles. Os níveis de grelina e adiponectina apresentaram correlação entre si e com o HDL-colesterol, inversa com o IMC, circunferência de cintura e triglicerídeos. Os níveis de leptina apresentaram correlação inversa com o LDL-colesterol e direta com o IMC, circunferência da cintura, dose de enzima, triglicerídeos, insulina e HOMA-IR. A alta correlação apresentada entre a leptina e a insulina poderia qualificar a leptina como um biomarcador precoce para resistência à insulina em pacientes com DG tipo I.

Objetivos secundários:**✓ Objetivo secundário 1**

Elaborar um artigo de revisão sobre os aspectos nutricionais dos pacientes com DG tipo I

Os estudos incluídos na revisão indicam que os pacientes com DG tipo I apresentam alterações no estado nutricional, algumas corrigidas com a TRE –crescimento de crianças e adolescentes; outras que persistem com o tratamento – hipermetabolismo e glicemia alterada, e, ainda, algumas que parecem ser consequências da TRE como o aumento de peso, resistência à insulina e DM2.

✓ Objetivo secundário 2

Mensurar possíveis associações entre variáveis do estado nutricional com o perfil lipídico e os índices de ferritina apresentados pelos pacientes com DG em acompanhamento no CRDG/RS.

O IMC apresentou alta correlação com a idade e com o nível de ferritina sérica dos pacientes e esta com o colesterol total e com o LDL-colesterol. O colesterol total apresentou correlação com o HDL, com o LDL e uma correlação negativa com a quitotriosidase. Esses dados parecem indicar que o aumento de peso contribui para a persistência da hiperferritinemia dos pacientes com DG tipo I, talvez em decorrência do aumento da produção de citocinas pelo tecido adiposo. Além disso, os índices de colesterol total parecem estar negativamente associados a atividade da doença, indicada pela quitotriosidase.

✓ **Objetivo secundário 3**

Avaliar a taxa de metabolismo basal dos pacientes com DG de tipo III

O gasto energético basal foi avaliado uma única vez em 2 pacientes e em 2 momentos no outro paciente. A avaliação revelou que os 3 pacientes tinham um gasto energético maior do que o previsto pela equação de Harris & Benedict, sendo que os pacientes com DG tipo III mais grave apresentaram um hipermetabolismo mais acentuado.

✓ **Objetivo secundário 4**

Relacionar os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG com a quantidade de enzima.

Não encontramos associação entre grelina e adiponectina e a quantidade de enzima recebida pelos pacientes. No entanto, a leptina apresentou correlação positiva com a dose.

✓ **Objetivo secundário 5**

Relacionar os níveis de grelina, leptina e adiponectina dos pacientes com DG com variáveis do estado clínico.

O IMC, a circunferência de cintura e os triglicerídeos apresentaram correlação direta com a leptina e inversa com a grelina e adiponectina. Além disso, a insulina e os índices HOMA apresentaram alta associação com a leptina, fato que não se repetiu com os controles, o que pode indicar uma particularidade da doença. Estudos adicionais com um n maior poderão corroborar os dados encontrados nessa pesquisa.

6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.2.1 Dificuldades encontradas

As principais dificuldades do estudo encontram-se abaixo relacionadas:

a) Para realizar a busca dos artigos e escrever o artigo de revisão sistemática

Os estudos localizados através da estratégia de busca não eram específicos sobre aspectos nutricionais, seguiam metodologias de avaliação diferentes (escore z, percentil, kg, cm) dificultando comparações entre eles. Alguns estudos também analisaram conjuntamente pacientes com DG tipo I e III e, por isso, foram excluídos da revisão.

b) Para avaliar o gasto energético basal por calorimetria indireta dos pacientes com DG tipo III

A avaliação do gasto energético basal foi realizada na ESEF/UFRGS, local distante da referência dos pacientes em Porto Alegre (HCPA). O deslocamento dos pacientes de suas cidades até o HCPA foi disponibilizado pela prefeitura, uma vez que a avaliação foi realizada na mesma data de uma das consultas de acompanhamento dos pacientes. O deslocamento do HCPA até a ESEF ficou sob responsabilidade dos pesquisadores.

O protocolo para realizar a calorimetria também criou algumas dificuldades pela necessidade de jejum de 12h e pela restrição de alguns alimentos por 24h (café, refrigerante, chás).

c) Para analisar os dados coletados no prontuário dos pacientes

Os dados antropométricos (peso e estatura) nem sempre são fidedignos devido à variabilidade dos equipamentos e da técnica de coleta. Os dados laboratoriais e de imagem podem apresentar diferenças devido aos métodos de análises e equipamentos utilizados.

d) Para realizar a coleta de sangue para avaliação dos níveis de grelina, leptina, adiponectina, insulina, glicose e IGF1

- ✓ O local de moradia dos pacientes: a maioria dos pacientes reside em cidades do interior do Estado e depende do transporte municipal para ir até o HCPA. Em decorrência disso, alguns tiveram dificuldades para se deslocarem nos dias e horários agendados, porque dependiam da disponibilidade de transporte.
- ✓ O horário da coleta e o protocolo da mesma (jejum de 12h) inviabilizaram que alguns pacientes e, também, possíveis controles participassem do estudo.
- ✓ Os pacientes realizam uma infusão do medicamento a cada 14 dias, têm acompanhamento de rotina no ambulatório de genética e, além disso, realizam um conjunto de exames hematológicos e de imagem a cada 6 ou 12 meses, conforme o exame. Alguns pacientes alegaram não possuir disposição para avaliações não obrigatórias.

e) Dificuldades pessoais

- ✓ A necessidade de conciliar as atividades do doutorado (créditos e pesquisa) com as do trabalho.

6.2.2 As perspectivas de continuidade do trabalho

Existem perspectivas de continuidade do trabalho tanto em termos práticos quanto teóricos, a saber:

- ✓ Incorporação permanente de nutricionista na equipe do CRDG/RS, com o intuito de monitorar o estado nutricional dos pacientes, orientando-os em relação a uma alimentação saudável e esclarecendo suas dúvidas quanto à alimentação.
- ✓ Realização de exames mais precisos para avaliação do estado nutricional desses pacientes: o DEXA, por exemplo.
- ✓ Continuidade da pesquisa no intuito de entender melhor os complexos mecanismos bioquímicos que interferem no metabolismo energético desses pacientes:
 - correlacionando o nível de citocinas do plasma com os hormônios analisados neste estudo.
 - avaliando o nível de outros hormônios.
- ✓ Realização de parceria com educadores físicos para orientar os pacientes a realizar atividades físicas compatíveis com seu estado clínico.
- ✓ Conclusão dos 2 artigos que estão em andamento.

7.1 APÊNDICE 1 ESCORE DE GRAVIDADE DOENÇA DE GAUCHER (ZIMRAN et al., 1992).

Paciente:

Data de nascimento:

Esplenectomizado? () Sim () Não

Data	Avaliador	Citopenia	Esplenomegalia	Esplenectomia	Hepatomegalia	Função Hepática	Alteração SNC	Outros órgãos afetados	Alterações radiológicas	Dor óssea	Fraturas	Total

Citopenia em não-esplenectomizados (1); Citopenia em esplenectomizados: anemia (1), leucopenia (1), trombocitopenia (1)
(Critérios do Registro Gaucher: Trombocitopenia < 120000; Leucopenia <3500; Anemia: mulheres <11, homens < 12, Crianças: 2-12 anos <10, 56 meses - 2 anos 9,5, < 6 meses <10,1)

Esplenomegalia: não ou não palpável (0), leve ou acima do umbigo (1), moderada ou entre umbigo e pelve (2), massiva ou até fossa ilíaca (3)

Esplenectomia: não (0), sim (3)

Hepatomegalia: não ou não palpável (0), leve ou acima do umbigo (1), moderada ou entre umbigo e pelve (2), massiva ou até fossa ilíaca (3)

Função hepática (ALT, AST, LDH, FAlc, GGT): todas normais (0), pelo menos uma alterada (1), todas alteradas (2)

AST: Mulheres 13-35, homens 15-40. ALT: mulheres 7-35, homens 10-40. GGT: 2-30

Clínica de hepatopatia: não (0), sim (4)

Acometimento do SNC: não (0), sim (20)

Acometimento de outros órgãos: não (0), sim (4)

Alteração radiológica: não (0), sim (1)

Dor óssea: não (0), dor ocasional moderada (2), dor crônica (3)

Fraturas: pós-trauma (1), patológicas (5), necrose asséptica (5)

6.2 APÊNDICE 2

ESCORE DE GRAVIDADE DOENÇA DE GAUCHER DG-DS3

Sistema de Escore de Gravidade para Gaucher tipo 1 (DS3)												Data da Avaliação:		Data da Avaliação:		Data da Avaliação:		Data da Avaliação:			
Identificação do Paciente: _____																					
		0-3 doença limítrofe a leve 3-6 doença moderada			6-9 doença acentuada +9 doença grave																
Campos da Doença	Avaliações	Escore de Severidade da Doença										Escore	Média de Escore por Campo	Escore	Média de Escore por Campo	Escore	Média de Escore por Campo	Escore	Média de Escore por Campo		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9									10	
Ósseo	Lesões Líticas, Necrose Asséptica ou Fraturas Patológicas (últimos 12 meses)	Ausente			Presente																
	Dor óssea/articular (últimos 30 dias)	Dor Nula a Leve		Dor Leve		Dor Moderada		Dor Intensa		Dor Extrema											
	Crise óssea (últimos 12 meses)	0 a 1		≥ 2																	
	Infiltração de Medula Óssea**	0 a 4 (leve)						5 a 8 (moderada)		9 a 16 (acentuada a intenso)											
	Densitometria Óssea Escore Z	> -1		> -2 a ≤ -1						≤ -2											
Hematológico (últimos 12 meses)	Trombocitopenia	≥ 120 x 10 ⁹ /mm ³		21 a 119 x 10 ⁹ /mm ³		< 20 x 10 ⁹ /mm ³															
	Sangramentos	Tendência nula a leve; hematomas		Moderado: sem transfusões				Intenso: necessita transfusão													
	Anemia	> 12g/dL (homens) > 11g/dL (mulheres)		8 a 12g/dL (homens) 8 a 11g/dL (mulheres)		< 8g/dL															
Visceral (em Múltipla da Normal)	Esplenomegalia*	≤ 5 (leve ou acima do umbigo)		> 5 a 15 (moderada ou entre o umbigo e o pelve)		> 15 ou esplenomegalia maciça ou até a fossa ilíaca)															
	Hepatomegalia*	≤ 2,5 (leve ou acima do umbigo)		> 2,5 (moderada ou entre o umbigo e o pelve)																	
	Doença Pulmonar relacionada à Gaucher	Ausente						Presente													
											Escore total Gaucher DS3 (0 a 19 pontos)										
* Medidas por eco ou TC. Quando apenas exame físico estiver disponível, utilizar medidas entre parênteses																					
** Escore BMB																					
O escore total é a SOMA de dos três campos da tabela intitulados de "Média de Escore por Campo". A pontuação máxima é 19 pontos.																					

APÊNDICE 3 Escore de Gravidade para doença de Gaucher de tipo III (neurológica)

Paciente: _____ Data de Nascimento: _____ Avaliação realizada por: _____ Data: _____ Assinatura: _____

	Condição	Pontuação	Paciente
Paralisia horizontal olhar	Normal (embora não provável ao diagnóstico)	0	
	Movimentos sacádicos horizontais ausentes, mas verticais presentes	1,5	
	Movimentos sacádicos horizontais e verticais ausentes	3	
Epilepsia	Não tem convulsões	0	
	Convulsões não requerendo anticonvulsivantes	1	
	Convulsões controladas com anticonvulsivantes	2	
	Convulsões requerem terapia combinada ou resistente aos anticonvulsivantes	3	
Desenvolvimento / capacidade cognitiva	Normal	0	
	Levemente prejudicada (QI inferior a 85 ou equivalente)	1	
	Moderada (QI entre 50-57 ou equivalente)	2	
	Grave (mais de metade da sua idade cronológica)	3	
Padrão Neurológico			
Ataxia/marcha	Normal, aparente somente no andar contínuo (em marcha <i>in tandem</i>)	0	
	Ataxia na marcha em linha reta, capaz de andar sem assistência	1	
	Capaz de andar apenas com assistência	2	
	Incapaz de andar	3	
Sinais de ataxia cerebelar	Sem tremor de intenção	0	
	Tremor de intenção que não afeta a função	1,5	
	Tremor de intenção com impacto marcado em função	3	
Piramidal	Tônus normal com reflexos aumentados	0	
	Tônus e reflexos aumentados leve ou moderado	1	
	Aumento dos reflexos tônicos com clônus sustentado ou não.	2	
	Espasticidade grave, com incapacidade de andar	3	
Extrapiramidal	Normal	0	
	Tônus variável sem postura prejudicar a função, com ou sem terapia	1	
	Tônus variável e com postura prejudicando a função, apesar da terapia	2	
	Rigidez significativa com nenhum/mínimo benefício pela terapia	3	
Dificuldades de deglutição/ Função oral	Normal	0	
	Disfagia leve (excesso de salivação)	1	
	Disfagia moderada (risco de aspiração, necessidade de modificação da dieta)	2	
	Disfagia grave (exigindo alimentação não-oral)	3	
Fala	Fala normal (e aqueles ainda muito jovens para falar)	0	
	Leve a moderada disartria, inteligibilidade prejudicada a ouvinte desconhecido	1	
	Disartria grave, com discurso ininteligível para familiares e ouvintes não familiares	2	
	Anartria	3	
Oftalmologia	Normal	0	
	Paralisia do nervo craniano (anteriormente corrigida ou não)	1,5	
	Paralisia do nervo craniano (reaparecendo apesar correção cirúrgica)	3	
Alinhamento da coluna (cifose)	Normal	0	
	Cifose leve, mas flexível	1	
	Cifose moderada - parcialmente corrigida	2	
	Cifose grave - fixo	3	
	Outras características neurológicas não capturadas		
TOTAL		33	

Ref. DAVIES EH et al. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. J Inher Metab Dis (2007) 30:738-782

ANEXO 1 Aprovação do Projeto

Folha de Rosto

Page 1 of 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS					FR - 408770
Projeto de Pesquisa Doença de Gaucher: avaliação dos níveis dos hormônios adiponectina, grelina e leptina dos pacientes do Rio Grande do Sul					
Área de Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.01 - Medicina - Preva.				Grupo Grupo III	Nível Prevenção
Área(s) Temática(s) Especial(ais)				Fase Não se Aplica	
Unidades Doença de Gaucher, adiponectina, grelina, leptina					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 32	Total Brasil 32	Nº de Sujeitos Total 32	Grupos Especiais Criança e ou menores de 18 anos.		
Protocolo NAO	Medicamentos HV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável Ida Vanessa Doederlein Schwartz		CPF 517.203.410-20	Identidade 201436653		
Área de Especialização GENÉTICA MÉDICA		Maior Titulação DOUTORADO	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço Rua Ramiro Barcelos, 2350		Bairro Santana	Cidade Porto Alegre - RS		
Código Postal 91005-900	Telefone 21018011 / 99017418	Fax 21018000	Email ida.sz@sina.com.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados com o nome favorável ao meu trabalho. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 13/03/2011		Assinatura		 IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ CPF 517.203.410/20	
Instituição Proponente					
Nome Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA		CNPJ 07.020.517/0001-20	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Serviço de Genética Médica		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Rua Ramiro Barcelos 2350		Bairro Borlém	Cidade Porto Alegre - RS		
Código Postal 91005-003	Telefone (51) 21018000	Fax 51 21017640	Email cep@hcpa.ufrgs.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____		Assinatura			
Data: ____/____/____					

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 13/03/2011. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (paciente)

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO TRATAMENTO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER DO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO RIO GRANDE DO SUL

Investigador Responsável: Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que está à disposição para esclarecimentos pelo telefone (51) 33598010.

Paciente: _____

Prezado paciente ou responsável,

A DG é uma doença genética que ocorre devido à deficiência ou a baixa atividade da enzima glicocerebrosidase. Divide-se em três tipos: o I, no qual o paciente não apresenta sintomas de envolvimento do sistema nervoso central e os tipos II e III, nos quais estes estão presentes.

Os sintomas são variáveis para cada indivíduo, mas as queixas mais comuns em pacientes não tratados são:

- palidez, cansaço e fraqueza, devido à anemia;
- sangramento e manchas roxas, por diminuição do número de plaquetas;
- dores nas pernas e nos ossos, por osteopenia e osteoporose;
- dor e distensão abdominal, por aumento do baço e do fígado.

O tratamento é feito através da terapia de reposição enzimática (TRE), realizada em infusões quinzenais. Esta terapia tem permitido a reversão de diversos sintomas e a melhoria da qualidade de vida dos portadores desta doença.

O objetivo deste trabalho é avaliar o estado nutricional e nível sérico da adiponectina, grelina e leptina dos pacientes com DG que estão em acompanhamento no ambulatório de genética do HCPA.

Serão convidados a participar todos os pacientes com DG atendidos no Centro de Referência Estadual para Diagnóstico, Acompanhamento e Tratamento da Doença de Gaucher do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre (SGM-HCPA). O paciente que aceitar participar dessa pesquisa:

1) terá seus dados antropométricos históricos copiados dos prontuários;

- 2) passará por uma avaliação antropométrica: durante consultas ou infusões terão suas medidas (peso, altura, circunferência abdominal, circunferência do quadril, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital e dobra cutânea subescapular) aferidas com tempo de duração prevista de 5 minutos. A aferição das dobras cutâneas se constitui num procedimento não-invasivo e indolor para medir a quantidade de gordura subcutânea. Ela será feita com um adipômetro, no braço direito e na região subescapular.
- 3) Fará uma coleta de sangue em período previamente combinado para avaliação dos níveis de adiponectina, grelina e leptina.

Você tem o pleno direito de se recusar a participar do estudo e esta recusa não afetará de nenhuma maneira a assistência recebida no Hospital de Clínicas Porto Alegre.

Você ou seu familiar podem não ter algum benefício direto com esta pesquisa. Porém, os procedimentos aos quais os participantes do estudo serão submetidos poderão gerar novos conhecimentos científicos com conseqüente melhoria do tratamento aos pacientes. As informações desta pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo seja importante para você, todo o esforço será realizado para informá-lo.

O estudo será desenvolvido durante o ano de 2011, 2012 e 2013.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

A pesquisadora responsável por esse projeto é a Dra. Ida Schwartz que está à disposição no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre para esclarecimentos pelo telefone (51) 33598010.

AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS MÉDICOS

Você tem direito à privacidade. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, mas o seu nome não será revelado e todo esforço será feito que a sua identidade não seja revelada. Por meio deste termo, você autoriza que os pesquisadores envolvidos neste estudo pesquisem os seus registros médicos a fim de obter as informações necessárias para a realização desta pesquisa.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o seu tratamento no seu hospital. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado (a).

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que recebeu cópia deste termo de consentimento.

Data: ___/___/_____

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

Responsável legal: _____

Assinatura: _____

Eu expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ___/___/_____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (controle)

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO TRATAMENTO COM TERAPIA DE REPOSIÇÃO ENZIMÁTICA NO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA DE GAUCHER DO CENTRO DE REFERÊNCIA ESTADUAL DO RIO GRANDE DO SUL

Investigador Responsável: Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que está à disposição para esclarecimentos pelo telefone (51) 33598010.

Nome do controle: _____

Prezado controle ou responsável,

Esta pesquisa está sendo realizada para avaliar alguns parâmetros dos pacientes com doença de Gaucher (DG) e você fará parte dela como controle saudável destes pacientes.

A DG é uma doença genética que ocorre devido à deficiência ou a baixa atividade da enzima glicocerebrosidase. Divide-se em três tipos: o I, no qual o paciente não apresenta sintomas de envolvimento do sistema nervoso central e os tipos II e III, nos quais estes estão presentes.

Os sintomas são variáveis para cada indivíduo, mas as queixas mais comuns em pacientes não tratados são:

- palidez, cansaço e fraqueza, devido à anemia;
- sangramento e manchas roxas, por diminuição do número de plaquetas;
- dores nas pernas e nos ossos, por osteopenia e osteoporose;
- dor e distensão abdominal, por aumento do baço e do fígado.

O tratamento é feito através da terapia de reposição enzimática (TRE), realizada em infusões quinzenais. Esta terapia tem permitido a reversão de diversos sintomas e a melhoria da qualidade de vida dos portadores desta doença.

O objetivo deste trabalho é avaliar o estado nutricional e nível sérico da adiponectina, grelina e leptina dos pacientes com DG que estão em acompanhamento no ambulatório de genética do HCPA e dos seus controles hígidos.

Serão convidados a participar acompanhantes hígidos de pacientes atendidos no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre (SGM-HCPA).

O indivíduo que aceitar participar dessa pesquisa:

- 1- Passará por uma avaliação antropométrica: terá suas medidas (peso, altura, circunferência abdominal, circunferência do quadril, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital e dobra cutânea subescapular) aferidas com tempo de duração prevista de 5 minutos. A aferição das dobras cutâneas se constitui num procedimento não-invasivo e indolor para medir a quantidade de gordura subcutânea. Ela será feita com um adipômetro, no braço direito e na região subescapular.
- 2- Fará uma coleta de sangue em período previamente combinado para avaliação dos níveis de adiponectina, grelina e leptina.
- 3- Será informado dos riscos da coleta de sangue (iguais ao de qualquer outra coleta): dor da picada, possibilidade de vermelhidão, marca roxa e pequeno sangramento.

Você tem o pleno direito de se recusar a participar do estudo e esta recusa não afetará de nenhuma maneira a assistência recebida por você ou seu familiar no Hospital de Clínicas Porto Alegre.

Você ou seu familiar podem não ter algum benefício direto com esta pesquisa. Porém, os procedimentos aos quais os participantes do estudo serão submetidos poderão gerar novos conhecimentos científicos com conseqüente melhoria do tratamento aos pacientes com DG. As informações desta pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica e anônima, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo seja importante para você, todo o esforço será realizado para informá-lo.

O estudo será desenvolvido durante o ano de 2011, 2012 e 2013.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

A pesquisadora responsável por esse projeto é a Dra. Ida Schwartz que está à disposição no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas Porto Alegre para esclarecimentos pelo telefone (51) 33598010.

AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS

Você tem direito à privacidade. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, mas o seu nome não será revelado e todo esforço será feito que a sua identidade não seja revelada. Por meio deste termo, você autoriza que os pesquisadores envolvidos neste estudo analisem os seus dados coletados no decorrer desta pesquisa.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO

Sua participação no estudo é voluntária. Se você decidir não participar do estudo, isto não afetará em nada o acompanhamento seu ou de seu familiar no hospital. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, não haverá nenhuma penalização.

Pelo presente termo, você declara que foi informado (a), de forma clara e detalhada sobre a presente pesquisa, e que teve suas dúvidas esclarecidas por _____ . Declara ter sido esclarecido que não receberá nenhuma remuneração financeira pela participação no estudo. Declara que foi informado da garantia de receber resposta ou esclarecimento sobre a pesquisa a ser realizada, bem como da liberdade de não participar do estudo e da possibilidade de desistir, em qualquer momento, da participação. Além disso, declara que recebeu cópia deste termo de consentimento.

Data: ___/___/_____

Nome do controle: _____

Assinatura: _____

Responsável legal: _____

Assinatura: _____

Eu expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, e entreguei cópia deste termo de consentimento para o mesmo.

Data: ___/___/_____

Nome: _____

Assinatura: _____

Anexo 4

Submissão à Nutrition & Metabolism

Welcome **Ida V D Schwartz** | [Log off](#)  [Journals](#)

 **Nutrition & Metabolism** 

Search for

[Home](#) [Articles](#) [Authors](#) [Reviewers](#) [About this journal](#) [My Nutrition & Metabolism](#)

My details
My email preferences
My manuscripts
My subscription

Email preferences and manuscript information for other BioMed Central journals can be viewed on the [BioMed Central](#) site.

My manuscripts

▼ As an author

▼ Submitted manuscripts

Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I: a systematic review [Revise](#)

Journal: **Nutrition & Metabolism**
 Manuscript ID: 8666674798950177
 Last updated: 17 January 2013 [View PDF](#)
 Peer review status: Revision requested 
 Due by: 5 April 2013

Anexo 5

Aceite da Revista NUTRITION & METABOLISM

Authors: Divair Doneda, Cristina B Netto, Cileide C Moulin and Ida V D Schwartz
Title : Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I: a systematic review
Journal: Nutrition & Metabolism
MS : 8666674798950177

Dear Dr Schwartz,

Peer review of your manuscript (above) is now complete, and we are delighted, in principle, to accept the manuscript for publication in Nutrition & Metabolism.

However before acceptance, our editorial production team needs to check the format of your manuscript, to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will get in touch with you shortly to request any necessary changes or to confirm that none are needed.

If you have any problems or questions regarding your manuscript, please do get in touch.

Best wishes,

The Nutrition & Metabolism Editorial Team

e-mail: nutritionandmetabolism@downstate.edu

Web: <http://www.nutritionandmetabolism.com/>

Anexo 6

Submissão à JIMD

Journal of Inherited Metabolic Disease

Assessment of basal metabolic rate and nutritional status in patients with Gaucher disease type III

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BOLI2813
Full Title:	Assessment of basal metabolic rate and nutritional status in patients with Gaucher disease type III
Article Type:	Original Article
Keywords:	Nutritional Status; Gaucher Disease type III; Basal Metabolic Rate; Indirect Calorimetry
Corresponding Author:	Divair Doneda, M.D. Universidade Federal do Rio Grande do Sul PORTO ALEGRE, Rio Grande do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Divair Doneda, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Divair Doneda, M.D.
	Filippo Vairo, M.D.
	André L Lopes, M.D.
	Alvaro R de Oliveira, PhD
	Pedro Schestatsky, PhD
	Marino M Bianchin, PhD
	Cileide C Moulin, PhD
	Ida V D Schwartz, PhD

Anexo 7

