

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular**

**Avaliação do Estado Nutricional e Composição Corporal de Pacientes com  
Glicogenoses Hepáticas através de Análise de Bioimpedância Elétrica e  
Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia**

**Bruna Bento dos Santos**

**Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

**Porto Alegre**  
**Mai de 2017**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular**

**Avaliação do Estado Nutricional e Composição Corporal de Pacientes com  
Glicogenoses Hepáticas através de Análise de Bioimpedância Elétrica e  
Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia.**

**Bruna Bento dos Santos**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Genética e Biologia Molecular**.

**Orientadora: Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

**Porto Alegre**  
**Mai de 2017**

## **APRESENTAÇÃO**

Conforme formato requerido pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, esta dissertação está dividida em: Introdução; Justificativa; Objetivos; Capítulos (substituirão as seções de Material e Métodos e Resultados descrevendo os resultados obtidos no período sob forma de artigos científicos publicados e artigos em elaboração); Discussão; Conclusões; Perspectivas; Referências Bibliográficas e Apêndices. Este trabalho foi desenvolvido no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, verbas de editais Nº 31/2013 – Doenças Metabólicas e Endócrinas – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e PPSUS/2013 – Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Todos os experimentos com seres humanos apresentados neste trabalho estão incluídos em projetos de pesquisa aprovados em seus aspectos éticos e metodológicos pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob os números 14-0120 e 15-0218.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz, por compartilhar seus conhecimentos, pela dedicação e direcionamento em todas as etapas desta pesquisa.

À Dra. Tatiele Nalin e à Dra. Carolina de Souza por compartilharem seu enorme conhecimento sobre Glicogenoses hepáticas.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo apoio na realização deste estudo, em especial à Karina, Tássia, Bruna, Evelise, Kamila e Marina, pela amizade.

À Profa. Ingrid Schweigert Perry pelo apoio e incentivo.

Aos meus pais e irmãos, pela torcida, compreensão e carinho. A vocês minha eterna gratidão.

Aos meus sobrinhos que a cada sorriso e a cada abraço preenchem minha vida de alegria.

Ao meu namorado Thiago, pelo amor, companheirismo e compreensão.

À todos os pacientes e familiares que participaram do estudo, meus sinceros agradecimentos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.

Ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, pela qualidade de ensino e oportunidades proporcionadas.

Enfim, a todos que colaboraram direta ou indiretamente para minha formação.

## SUMÁRIO

<b>ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>9</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 GLICOGENOSES HEPÁTICAS .....	14
1.1.1 <i>Glicogenose tipo I</i> .....	15
1.1.2 <i>Glicogenose tipo III</i> .....	17
1.1.3 <i>Glicogenose tipo IX</i> .....	18
1.1.4 <i>Tratamento das Glicogenoses hepáticas</i> .....	18
1.2 ESTADO NUTRICIONAL .....	20
1.2.1 <i>Estatutura-para-idade</i> .....	21
1.2.2 <i>Peso-para-idade</i> .....	22
1.2.3 <i>IMC-para-idade</i> .....	22
1.2.4 <i>Peso-para-estatura</i> .....	23
1.2.5 <i>IMC</i> .....	24
1.2.6 <i>Estado nutricional nas Glicogenoses hepáticas</i> .....	24
1.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	25
1.3.1 <i>Análise de Bioimpedância elétrica</i> .....	26
1.3.2 <i>Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia</i> .....	27
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>4 CAPÍTULOS</b> .....	<b>30</b>
4.1 CAPÍTULO 1 - NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE .....	30
4.2 CAPÍTULO 2 - MEASURING THE ADIPOSITY OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES.....	51
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>73</b>
<b>7 PERSPECTIVAS</b> .....	<b>74</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>75</b>
<b>9 ANEXOS</b> .....	<b>79</b>
9.1 ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO 14-0120.....	79
9.2 ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO 15-0218.....	80
9.3 ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES – PROJETO 14-0120.....	82
9.4 ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTROLES – PROJETO 14-0120.....	85
9.5 ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES ADULTOS – PROJETO 15-0218.....	88
9.5 ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS – PROJETO 15-0218 .....	92
9.6 ANEXO 6 – RESUMO PUBLICADO NO ANAIS DO SSIEM, 2015 – <i>NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE TREATED AT HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, BRAZIL</i> .....	96
9.7 ANEXO 7 – RESUMO PUBLICADO NO ANAIS DO SLEIMPN, 2015 – <i>NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES</i> .....	98

9.8 ANEXO 8 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES TREATED WITH UNCOOKED CORNSTARCH – A CONTROLLED STUDY” .....	100
---	-----

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AMC: Amido de Milho Cru

BIA: Análise de Bioimpedância Elétrica

CHO: Carboidratos

DXA: Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia

FM: Massa Gorda

FMI: Índice de Massa Gorda

G6Pase: Glicose-6-fosfatase

GDE: Enzima desramificadora de Glicogênio

GSD: Glicogenoses Hepáticas

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMC: Índice de Massa Corporal

Kcal: Quilocalorias

LIP: Lipídios

LM: Massa Magra

LMI: Índice de Massa Magra

MMA: Massa Magra Apendicular

PA: Phase Angle

PTN: Proteínas

R: Resistencia

RSMI: Índice de Musculo Esquelético Relativo

SGM/HCPA: Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UUCS: Uncooked Cornstarch

WHO: World Health Organization

Xc: Reatância

Z: Impedância

## LISTA DE FIGURAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

**Figura 1** Metabolismo do Glicogênio e enzimas envolvidas nos diferentes tipos de GSD.. 15

### CAPÍTULO 1

**Figure 1** - Classification of the nutritional status of patients with hepatic glycogen storage disease and controls according to body mass index (WHO, 1995; 2006). ..... 50

**Figure 2** - Classification of the nutritional status of patients with hepatic glycogen storage disease according to body mass index (WHO, 1995; 2006). ..... 50



## LISTA DE TABELAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

<b>Tabela 1</b> Recomendações dietéticas específicas para cada tipo de GSD. ....	20
<b>Tabela 2</b> Pontos de corte do indicador antropométrico estatura-para-idade para crianças de 0 a ≤ 20 anos.....	21
<b>Tabela 3</b> Pontos de corte do indicador antropométrico peso-para-idade para crianças de 0 a 10 anos.....	22
<b>Tabela 4</b> Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para crianças menores de 5 anos.....	22
<b>Tabela 5</b> Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para crianças dos 5 aos 10 anos.....	23
<b>Tabela 6</b> Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para adolescentes.....	23
<b>Tabela 7</b> Pontos de corte do indicador antropométrico peso-para-estatura para crianças de 0 a 5 anos.....	23
<b>Tabela 8</b> Pontos de corte de IMC para adultos.....	24
<b>Tabela 9</b> Vantagens e limitações dos métodos de avaliação da composição corporal.....	25

### CAPÍTULO 1

<b>Table 1</b> - Classification of hepatic glycogen storage disorders and summary of their characteristics.....	46
<b>Table 2</b> - Dietary recommendations for hepatic GSD I, III and IX. ....	47
<b>Table 3</b> - Nutritional status and body composition in patients with hepatic glycogenosis receiving uncooked cornstarch therapy and controls – summary of the main findings.....	48
<b>Table 4</b> - Nutritional status and body composition according to the type of hepatic glycogenosis– summary of the main findings (n= 25).....	49

### CAPÍTULO 2

<b>Tabela 1</b> - Classificação de pacientes adultos com GSD hepáticas por diferentes indicadores de adiposidade e sarcopenia. ....	69
<b>Tabela 2</b> - Distribuição de sexo, idade, tratamento, medidas antropométricas e dados de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia de acordo com cada tipo de GSD. ....	70

## RESUMO

**Introdução:** As Glicogenoses hepáticas (GSD) são doenças de etiologia genética, associadas à hipoglicemia ao jejum. O seu tratamento baseia-se no uso frequente e regular de amido de milho cru (AMC). Por razões ainda não completamente conhecidas, mas provavelmente relacionadas à estratégia de tratamento utilizada, as GSD hepáticas podem associar-se ao excesso de peso. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com GSD hepáticas, utilizando Análise de Bioimpedância Elétrica (BIA) e Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DXA). **Metodologia Capítulo 1:** Um estudo controlado transversal prospectivo foi realizado para a comparação do estado nutricional e composição corporal dos pacientes com GSD hepáticas com controles saudáveis. Foram incluídos 25 pacientes (GSD Ia= 14; GSD Ib= 6; GSD III= 3; GSD IX $\alpha$ / $\beta$ =2), com mediana de idade de 11,0 anos (IQR= 9,0-17,5), pareados por sexo e idade com 25 controles saudáveis (mediana de idade= 12,0 anos [IQR= 10,0-17,5]). A composição corporal foi avaliada por BIA. Peso e estatura foram aferidos para classificação do estado nutricional. Dados clínicos, bioquímicos e de tratamento foram coletados de prontuários médicos. **Metodologia Capítulo 2:** Vinte e quatro pacientes (GSD Ia=12; GSD Ib=5; GSD III=3; GSD IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ =4), com mediana de idade de 11,8 (IQR=10,5-20,5) tiveram sua composição corporal avaliada por Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia e comparadas com dados clínicos, de adesão ao tratamento (lactato e triglicerídeos séricos) e de tratamento obtidos através de prontuários médicos em um estudo transversal prospectivo. **Resultados Capítulo 1:** A estatura (mediana= 1,43m [IQR=1,25-1,54]) vs 1,54m [IQR=1,42-1,61]; p=0,04) e escore-z de estatura-para-idade (mediana= -1,31 [IQR= -1,92-0,13]) vs -0,06 [IQR= -0,63-0,58]; p=<0,01) foram significativamente menores para os pacientes em relação aos controles. Além disso, IMC para >19 anos (mediana= 28,2kg/m<sup>2</sup> [IQR=25,0-38,9]) vs 21,9kg/m<sup>2</sup> [IQR=19,9 -23,5]; p=0,01), Escore-z de IMC-para-idade (mediana=1,84 [IQR=0,55-3,06]) vs 0,86, [IQR=-0,55-1,82]; p=0,04) e porcentagem de massa gorda (mediana=27,5 [IQR=22,6-32,0] vs 21,1 [IQR=13,0-28,3]; p=0,01) foram superiores nos pacientes comparados aos controles saudáveis. A porcentagem de gordura corporal foi estatisticamente superior nos pacientes com GSD Ia em relação aos pacientes com GSD III e IX $\alpha$ / $\beta$ . **Resultados Capítulo 2:** Os resultados de DXA evidenciaram que 10 dos 14 pacientes entre 8 e <19 anos e 6/7 pacientes adultos apresentaram gordura corporal excessiva. Dois pacientes apresentaram valores de Índice de Musculo Esquelético Relativo (RSMI) abaixo do ponto de corte para adultos, sendo que um enquadrava-se nos critérios diagnósticos de obesidade sarcopênica. O consumo total de AMC (g/dia) correlacionou-se

positivamente com o IMC ( $r_s:0,6$ ;  $p= <0,01$ ), FM/g ( $r_s:0,7$ ;  $p= <0,01$ ), e FMI ( $r_s:0,7$ ;  $p= <0,01$ ). Dos marcadores de adesão ao tratamento adotados neste estudo, apenas o lactato demonstrou correlação moderada com FMI ( $r_s:0,4$ ;  $p=0,04$ ). Os parâmetros de adiposidade de DXA mostraram que os pacientes com GSD Ia têm maior acúmulo de tecido adiposo que os pacientes com GSD III e IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ . **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que pacientes com GSD hepáticas, especialmente com GSD Ia, apresentam alterações no estado nutricional e composição corporal em relação à população em geral, com maior tendência à baixa estatura, sobrepeso e obesidade. Acredita-se, mesmo que nossos achados não tenham sido capazes de confirmar esta hipótese, que o tratamento excessivo possa ter um papel importante nesta associação. Entretanto, outros fatores como a inatividade física e os mecanismos fisiopatológicos próprios destas condições devem ser considerados na etiologia da obesidade nas GSD hepáticas. Estudos de coorte são necessários para esclarecer tais associações. Além disso, a idade de início e o tempo de tratamento são variáveis que devem ser mais bem avaliadas.

Palavras-chave: Glicogenoses hepáticas, Estado nutricional, Composição corporal.

## ABSTRACT

**Background:** Hepatic Glycogen Storage Diseases (GSD) are diseases of genetic etiology, associated with hypoglycemia on fasting. Its treatment is based on the frequent and regular use of Uncooked Cornstarch (UUCS). For reasons not yet fully understood, but probably related to the treatment strategy used, hepatic GSD may be associated with excess weight.

**Aim:** To evaluate the nutritional status and body composition of patients with hepatic GSD using Bioelectrical impedance (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA).

**Methodology Chapter 1:** A Prospective cross-sectional Controlled study was conducted to compare the nutritional status and body composition of patients with hepatic GSD with healthy controls. A total of 25 patients (GSD Ia = 14, GSD Ib = 6, GSD III = 3, GSD IX $\alpha$ / $\beta$  = 2) were included, with a median age of 11.0 years (IQR = 9.0-17.5), matched by sex and age with 25 healthy controls (median age=12.0 years [IQR=10.0-17.5]). Body composition was evaluated by BIA. Weight and height were measured for nutritional status classification. Clinical, biochemical and treatment data were collected from medical record. **Methodology**

**Chapter 2:** Twenty-four patients (GSD Ia=12; GSD Ib= 5; GSD III= 3; GSD IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ = 4), with median age (median age = 11.8 [IQR = 10.5-20.5]) had their body composition evaluated by Dual Energy X-ray Absorptiometry and compared with clinical, adherence (lactate and triglyceride serum) and treatment data obtained from medical records in a prospective cross-sectional study. **Results Chapter 1:** Height (median=1.43m [IQR = 1.25-1.54]) vs 1.54m [IQR = 1.42-1.61];  $p= 0.04$ ) and height-for-age z-score (median=-1.31 [IQR = -1.92-0.13]) vs -0.06 [IQR = -0.63-0.58];  $p<0.01$ ) were significantly lower in the patients than the controls. In addition, BMI for >19 years (median= 28.2kg/m<sup>2</sup> [IQR = 25.0-38.9]) vs 21.9kg/m<sup>2</sup> [IQR= 19.9-23.5];  $p=0.01$ ), z-score of BMI-for-age (median=1.84 [IQR = 0.55-3.06]) vs 0.86 [IQR=-0.55-1.82];  $p = 0.04$ ) and fat mass percentage (median= 27.5 [IQR = 22.6-32.0] vs 21.1 [IQR = 13.0-28.3],  $p=0.01$ ) were higher in the patients compared to the healthy controls. The percentage of body fat was statistically higher in GSD Ia patients compared to patients with GSD III and IX $\alpha$ / $\beta$ . **Results Chapter 2:** DXA results showed that 10 of the 14 patients between 8 and <19 years and 6/7 adult patients had excessive body fat. Two patients presented values of Relative Skeletal Muscle Index (RSMI) below the cutoff for adults, one of which fit the diagnostic criteria for sarcopenic obesity. Total UUCS (g/day) correlated positively with the BMI (rs: 0.6,  $p<0.01$ ), FM/g (rs:0.7,  $p<0.01$ ), and FMI (rs:0.7;  $p<0.01$ ). Of the treatment adherence markers adopted in this study, only lactate showed a moderate correlation with FMI (rs:0.4;  $p=0.04$ ). The DXA adiposity parameters showed that patients with GSD Ia had greater accumulation of adipose tissue than patients with GSD III and

I $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ . **Conclusion:** Our results suggest that patients with hepatic GSD, especially GSD Ia, present changes in the nutritional status and body composition in relation to the general population, with a tendency toward to short stature, overweight and obesity. It is believed, even if our findings have not been able to confirm this hypothesis, that excessive treatment may play an important role in this association. However, other factors such as physical inactivity and the pathophysiological mechanisms of these conditions should be considered in the aetiology of obesity in hepatic GSD. Cohort studies are needed to clarify such associations. In addition, the age of onset and the time of treatment are variables that should be better evaluated.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 GLICOGENOSES HEPÁTICAS

As Doenças de Depósito de Glicogênio ou Glicogenoses (GSD) compreendem um conjunto de doenças de etiologia genética decorrentes de anormalidades em enzimas que regulam a síntese e degradação do glicogênio (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003). Existem diferentes tipos de GSD, as quais são classificadas de acordo com o órgão afetado e a enzima envolvida, o que leva a uma grande variedade de manifestações clínicas (ÖZEN, 2007).

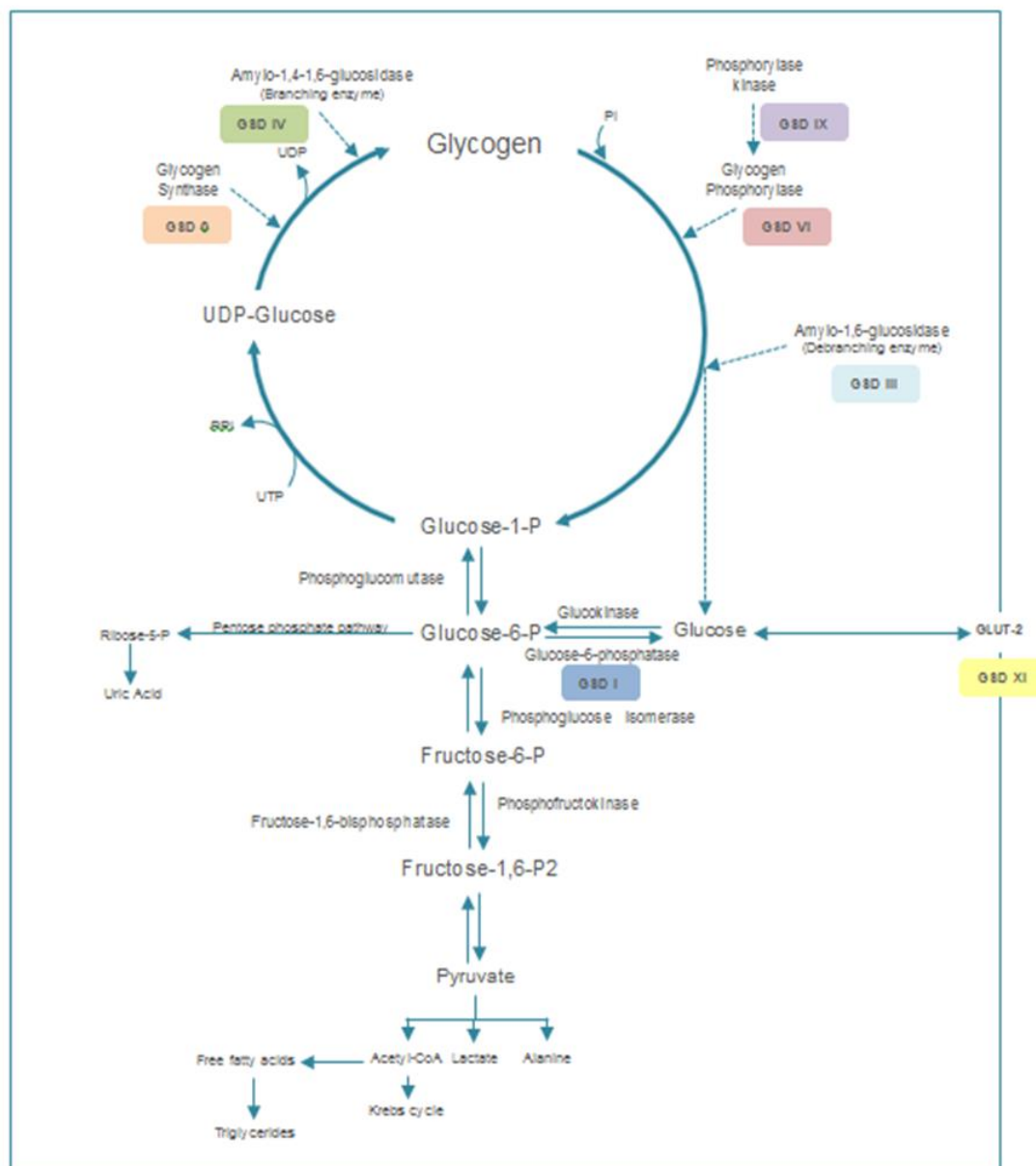
O glicogênio, armazenado principalmente no músculo e no fígado, atua como uma fonte rápida acessível de energia (GAZZERRO et al. 2013), mantendo a homeostase da glicose durante o jejum (BHATTACHARYA, 2015). Em caso de uma desordem no metabolismo do glicogênio, com conseqüente prejuízo na glicogenólise hepática, assim como acontece nas GSD hepáticas, a hipoglicemia é a principal conseqüência. Hepatomegalia e baixa estatura são também manifestações frequentes e comuns a praticamente todos os tipos de GSD hepáticas, enquanto hiperlactatemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, cardiomiopatia, alterações de marcadores hepáticos, hipotonia e cirrose são sintomas que variam de acordo com o tipo da GSD (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003; ÖZEN, 2007; LAFORÊT et al., 2012; GAZZERRO et al., 2013; BALI et al., 2016).

A frequência combinada estimada de todas as GSD é de 1 caso a cada 20.000-43.000 nascidos vivos (ÖZEN, 2007). Dentre as formas da doença com envolvimento hepático, os tipos I, III, IX são os mais comuns (ÖZEN, 2007). No Brasil, não há uma estimativa oficial da frequência das GSD, no entanto, sugere-se parece estar de acordo com o que está descrito na literatura no que se refere aos tipos mais comuns.

O diagnóstico das GSD hepáticas inicialmente é baseado em características clínicas e bioquímicas características da doença, sendo o diagnóstico definitivo confirmado através de ensaio enzimático ou análise molecular (ÖZEN, 2007; BHATTACHARYA, 2015).

Além das condutas para controle dos sintomas associados à GSD, a estratégia terapêutica dietética mais utilizada para a manutenção da glicemia e prevenção dos distúrbios metabólicos secundários é a administração frequente e regular de amido de milho cru (AMC). Modificações dietéticas adicionais podem ser necessárias dependendo do tipo de GSD e da adesão de cada paciente ao tratamento (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003; BALI et al., 2016).

A Figura 1 representa o metabolismo do glicogênio e as enzimas envolvidas em cada tipo de GSD hepática.



**Figura 1** Metabolismo do Glicogênio e enzimas envolvidas nos diferentes tipos de GSD.

**Fonte:** Wolfsdorf e Weinstein, 2003; Beauchamp et al., 2007; Hicks et al., 2011; Dagli et al., 2012; Chen et al., 2014; Bali et al., 2016.

### 1.1.1 Glicogenose Tipo I

A GSD I, também conhecida como doença de Von Gierke em referência ao pesquisador que a descreveu pela primeira vez em 1929, é um conjunto de doenças metabólicas de herança autossômica recessiva, que inclui a GSD Ia (OMIM: 232200) e a GSD Ib (OMIM: 232220). Ambas as formas afetam, principalmente, rins e fígado e apresentam gravidade clínica variável (CHOU, 2001; KISHNANI et al., 2014).

A GSD Ia é causada por uma mutação no gene G6PC (17q21) que codifica a enzima glicose-6-fosfatase (G6Pase) (FROISSART et al., 2011). A G6Pase catalisa um passo-chave da homeostase da glicose, a hidrólise da glicose-6-fosfato em glicose e fosfato, reação final tanto da glicogenólise, quanto da gliconeogênese. Disfunções no complexo G6Pase têm como característica principal hipoglicemia após um curto período de jejum (CHOU, 2001).

Como alternativa de exportação da glicose-6-fosfato acumulada no hepatócito pela alteração do sistema G6Pase, há um aumento do seu fluxo para a via glicolítica, aumentando a produção de lactato e o acetil-coA. Outro destino para a glicose-6-fosfato acumulada é a via das pentoses fosfato, levando a uma maior produção de ácido úrico (BHATTACHARY, 2015). Este mecanismos compensatórios podem levar à hiperlactatemia, hiperlipidemia e hiperuricemia, achados frequentes na GSD I (KISHNANI et al., 2014). Outras manifestações comuns são hepatomegalia, atraso no crescimento, aumento dos rins, rosto arredondado, obesidade, osteopenia ou osteoporose, adenomas e anemia (CHOU et al., 2011; FROISSART et al., 2011, LAFORÊT et al., 2012).

A GSD Ib foi descrita anos depois por Narisawa et al. (1978) que estavam tentando esclarecer o motivo de pacientes com os mesmos sintomas da GSD I apresentarem atividade de G6Pase normal. Neste estudo os pesquisadores descobriram que estes pacientes apresentavam uma deficiência da enzima glicose-6-fosfato translocase, criando esta nova classificação da doença.

A deficiência da glicose-6-fosfato translocase é causada por uma mutação no gene G6PT (11q23) e representa cerca de 20% dos casos de GSD I (BALI et al., 2016). Além das manifestações clássicas que caracterizam as GSD Ia, este subtipo se diferencia pela presença de neutropenia e disfunção dos neutrófilos. Como resultado, os pacientes com GSD Ib apresentam infecções bacterianas recorrentes e até 77% dos casos com neutropenia desenvolvem doença inflamatória intestinal semelhante a doença de Crohn (CHOU et al., 2010a).

Os sintomas da GSD I podem aparecer no período neonatal, entretanto o período mais comum é entre 3 e 6 meses de idade, incluindo hepatomegalia, hipoglicemia e convulsões. Outras manifestações variam em idade de início (KISHNANI et al., 2014). No passado muitos indivíduos com GSD I não tratados morreram jovens. Atualmente, o diagnóstico precoce e os avanços no tratamento melhoraram o prognóstico da doença (BALI et al., 2016).



### 1.1.2 Glicogenose tipo III

A GSD III (OMIM: 232400) é uma doença de herança autossômica recessiva causada por uma mutação no gene AGL (1p21) que codifica a enzima desramificadora de glicogênio (GDE). A GDE contém duas atividades catalíticas independentes que ocorrem em locais diferentes em uma mesma cadeia polipeptídica e que são necessárias para a completa degradação do glicogênio (KISHNANI et al., 2010).

Fenotipicamente, a GSD III pode ser classificada em dois subtipos diferentes, IIIa e IIIb. A GSD IIIa representa cerca de 85% dos casos e é caracterizada pela deficiência enzimática no fígado e no músculo, enquanto a GSD IIIb envolve apenas o fígado (DERKS e RIJN, 2015).

As manifestações hepáticas surgem geralmente no primeiro ano de vida e incluem hepatomegalia e hipoglicemia cetótica. As transaminases hepáticas podem estar elevadas, assim como os níveis de lipídios plasmáticos (LAFORÊT et al., 2012). A doença renal é progressiva, levando à fibrose hepática e, por vezes, cirrose e carcinoma hepatocelular (DAGLI et al., 2016).

Na maior parte dos casos a hipoglicemia não é tão grave porque a gliconeogênese está preservada e os ramos periféricos do glicogênio podem ser mobilizados através da fosforilase hepática. Contudo, por razões que não são bem esclarecidas, alguns pacientes podem manifestar hipoglicemias tão severas quanto na GSD I (KISHNANI et al., 2010).

O envolvimento muscular é variável. A miopatia esquelética pode estar ausente na infância, apresentando uma lenta progressão que normalmente se torna evidente na terceira ou quarta década de vida. A cardiomiopatia hipertrófica geralmente aparece durante a infância e normalmente é assintomático, porém em alguns casos ocorre disfunção cardíaca grave, insuficiência cardíaca congestiva (raramente) e morte súbita (DAGLI et al., 2016)

O retardo do crescimento é descrito como uma manifestação clínica da GSD III (LAFORÊT et al., 2012). Sentner et al. (2016) avaliaram 175 pacientes de 147 famílias (86% GSD IIIa e 14% GSD IIIb) no Estudo Internacional de Glicogenose tipo III, sugerindo que os doentes com GSD III apresentam atraso no crescimento durante a infância, mas eventualmente atingem a estatura normal na idade adulta.

Adicionalmente, excesso de peso, osteoporose, ovários policísticos e esplenomegalia podem ser encontrados na GSD III (KISHNANI et al., 2010).

### 1.1.3 Glicogenose tipo IX

A GSD IX é causada pela deficiência da fosforilase quinase, uma enzima importante na degradação do glicogênio. A fosforilase quinase compreende quatro cópias de cada uma de suas quatro subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ). A deficiência desta enzima pode ocorrer tanto no fígado quanto no músculo. Atualmente são reconhecidos três subtipos de GSD hepática tipo IX classificados de acordo com os genes envolvidos e o padrão de herança (GOLDSTEIN et al., 2011).

A isoforma hepática da subunidade  $\alpha$  é codificada pelo gene PHKA2 (Xq22.13) e sua deficiência é conhecida como GSD IX  $\alpha$  (OMIM: 306000), herdada de forma recessiva ligada ao X. Este é subtipo mais comum de deficiência de fosforilase quinase hepática, representando aproximadamente 75% dos casos. As deficiências das subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  levam à, respectivamente, GSD IX $\beta$  (OMIM: 261750), associada ao gene PHKB (16q12.1) e GSD IX $\gamma$  (OMIM: 613027), causada por uma mutação em PHKG2 (16p11.2). A GSD IX $\beta$  envolve fígado e músculo, enquanto GSD IX $\gamma$  é caracterizado pela deficiência da enzima apenas no fígado. Ambas as formas possuem herança autossômica recessiva (KIM et al., 2015).

Os sintomas da GSD IX incluem hepatomegalia, retardo no crescimento, hipoglicemia e cetose em jejum, transaminases hepáticas elevadas, hiperlipidemias, mialgia, mioglobinúria, câibras e fraqueza muscular. Cirrose e adenomas hepáticos raramente são relatados. As mutações em PHKG2 parecem resultar em um risco maior de fibrose hepática e cirrose. (GOLDSTEIN et al., 2011)

Embora seja caracterizada classicamente como uma apresentação leve da doença, a GSD IX possui grande heterogeneidade clínica e algumas crianças podem manifestar fenótipo semelhante ao das GSD I e III (LAFORÊT et al., 2012).

### 1.1.4 Tratamento das Glicogenoses hepáticas

Por serem distúrbios multissistêmicos as GSD são melhores gerenciadas se acompanhadas por uma equipe multidisciplinar formada por médico com experiência na doença, nutricionista, nefrologista, hepatologista, hematologista, um profissional para aconselhamento genético, cardiologista, além de outros especialistas ditados pelas manifestações da doença (KISHNANI et al., 2010, 2014).

O objetivo do tratamento das GSD hepáticas é prevenir a hipoglicemia e as complicações em longo prazo, além de assegurar o crescimento adequado (FROISSART et al., 2011).

O tratamento é essencialmente dietético, baseado na administração frequente e regular de carboidratos complexos (HICKS et al., 2011). A ingestão calórica diária deve ser monitorada, uma vez que se insuficiente não corrige os distúrbios metabólicos e causa prejuízos no crescimento. Por outro lado, quando ofertada em excesso, pode causar hepatomegalia, hiperlipidemia e obesidade (FROISSART et al., 2011).

Em 1974 a alimentação intragástrica continua foi descrita pela primeira vez como uma opção viável de tratamento para a GSD hepática. Em 1976 outro estudo mostrou que a dieta continua noturna era eficaz na manutenção da glicemia, correção de alterações metabólicas secundárias e melhora da qualidade de vida de pais e pacientes pela manutenção do sono ininterrupto durante a noite (GREENE et al., 1976).

No início dos anos 80 o AMC passou a ser utilizado como uma alternativa de tratamento, capaz de manter a normoglicemia por 4 a 6 horas (CHEN et al., 1984). A terapia com AMC é frequente iniciada aos 6 meses de idade, mas pode não ser bem tolerado até os 2 anos de idade devido a deficiência da enzima amilase pancreática, necessária para a digestão do AMC. Outro cuidado a ser tomado na administração do AMC é não adicioná-lo a água quente ou a bebidas cítricas, como a limonada, uma vez que o aquecimento e a vitamina C são capazes de aumentar a hidrólise do amido, tornando-o menos eficaz (KISHNANI et al., 2014).

Embora o AMC seja capaz de manter a normoglicemia e tenha melhorado drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares, a ansiedade constante de evitar a hipoglicemia e a necessidade de interromper o sono de 1 a 3 vezes por noite para administrar as doses são grandes desvantagens desta terapia. Neste contexto, o amido de milho modificado com maior concentração de amilopectina e que, dependendo do paciente, é capaz de manter a glicemia por até 8 horas é uma alternativa promissora que pode melhorar a qualidade de vida desta população (CORREIA et al., 2008).

Ainda que apresentem desvantagens, os avanços no tratamento reduziram a morbidade e mortalidade dos pacientes. Sabe-se que crianças tratadas são capazes de apresentar crescimento e puberdade dentro do esperado. Com a glicemia mantida dentro dos parâmetros de normalidade, as alterações metabólicas e os marcadores clínicos melhoram na maioria dos casos. Entretanto, não se sabe se todas as complicações secundárias podem ser evitadas a longo prazo pelo bom controle metabólico (FROISSART et al., 2011; BALI et al, 2016).

Levando em consideração a heterogeneidade clínica das GSD, as recomendações dietéticas precisam estar adequadas às necessidades de cada tipo da doença e a idade do paciente. A tabela abaixo apresenta as recomendações para as GSD I, III e IX (TABELA 1).

**Tabela 1** Recomendações dietéticas específicas para cada tipo de GSD.

<i>Tipo</i>	<i>Faixa etária</i>	<i>AMC (g/kg/dose)</i>	<i>Intervalo entre doses de AMC (h)</i>	<i>CHO (%)</i>	<i>PTN (%)</i>	<i>LIP (%)</i>	<i>Recomendações adicionais</i>
I	Lactentes	1.6	3-4	60-70	10-15	o restante da % de kcal*	Restrição de lactose e frutose
	Crianças pequenas a puberdade	1.7-2.5	4-6				
	Adultos	1.7-2.5	Variável				
III	> 12 meses	1.0-2.5	4-6	35-55	20-30	20-35	Refeições de 3/3h até 12 meses. Dieta com alto teor de proteína (3g/kg)
	Adultos	Variável	Variável				
IX	Todas	0.6-2.5	Variável	**	15-25	**	Dieta com alto teor de proteína

\* <30% para crianças maiores de 2 anos. \*\* Semelhante às recomendações para GSD III.

AMC: Amido de Milho Cru. CHO: carboidrato. PTN: Proteína. LIP: Lipídio. Kcal: quilocalorias.

Fonte: GOLDBERG e SLONIM, 1993; KISHNANI et al., 2010; FROISSART et al., 2011; HICKS et al., 2011; KISHNANI et al., 2014; BALI et al., 2013; DAGLI et al., 2016; SENTNER et al., 2016.

Como terapia adjuvante, alguns fármacos podem ser utilizados, tais como hipolipidêmicos, citrato de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (CHOU et al., 2010b) e suplementos vitamínicos (BHATTACHARY, 2015). Na GSD Ib a terapia com fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) é utilizada na presença de neutropenia e disfunção de neutrófilos (CHOU et al., 2010a). O transplante de fígado pode ser considerado em caso de cirrose hepática grave, disfunção hepática e/ou carcinoma hepatocelular (DAGLI et al., 2016) e o transplante de rins quando houver insuficiência renal (BALI et al., 2016).

## 1.2 ESTADO NUTRICIONAL

Estado nutricional “é o resultado do equilíbrio entre o consumo de nutrientes e o gasto energético do organismo para suprir as necessidades nutricionais” (Brasil, 2011, p.8).

A avaliação do estado nutricional reflete a saúde e o bem-estar geral dos indivíduos e das populações em todas as idades, além de poder ser usada na previsão de desempenho, saúde e sobrevivência (WHO, 1995). O Sobrepeso e a obesidade estão mais

relacionados a mortes em todo o mundo do que o baixo peso. Mundialmente, com exceção da África subsaariana e Ásia, há mais pessoas obesas do que o baixo peso. A definição de Sobrepeso e obesidade consiste na acumulação de gordura anormal ou excessiva (WHO, 2016).

A antropometria é um dentre os vários métodos de investigação do estado nutricional e é baseada na medição das dimensões corporais, aplicável em todas as faixas etárias. Os indicadores antropométricos são amplamente utilizados devido ao baixo custo, simplicidade, padronização, amplitude nos aspectos analisados, além de não ser invasivo. As alterações nas medidas antropométricas em relação ao padrão esperado refletem uma ingestão inadequada ou excessiva de alimentos, prática insuficiente de exercícios e doenças (WHO, 1995; MELLO, 2002; BRASIL, 2011).

A partir da coleta de dados antropométricos (ex: peso, estatura) e demográficos (ex: sexo e idade) são calculados os índices antropométricos, que podem ser resultado da combinação de duas medidas antropométricas ou uma medida antropométrica e uma medida demográfica. Estes indicadores são expressos em escores-z e percentis. Para a classificação do estado nutricional utilizando estes índices é necessária uma comparação dos valores encontrados durante uma avaliação com valores de referência que representam uma população saudável, ou seja, sem limitações biológicas ou socioeconômicas, que possam interferir negativamente no crescimento, desenvolvimento e saúde destes indivíduos (BRASIL, 2011).

Os indicadores a seguir representam os métodos de diagnóstico antropométrico propostos pela Organização Mundial de Saúde, adotados pelo ministério da Saúde (BRASIL, 2011):

### 1.2.1 Estatura-para-idade

Este indicador expressa o crescimento linear da criança, sendo considerado o melhor índice para demonstrar as irregularidades no crescimento da mesma. A classificação de estatura-para-idade está apresentada na tabela 2.

**Tabela 2** Pontos de corte do indicador antropométrico estatura-para-idade para crianças de 0 a ≤ 20 anos.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixa estatura para a idade
≥Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
≥ Percentil 3	≥ Escore-z -2	Estatura adequada para idade

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (1995, 2007).

### 1.2.2 Peso-para-idade

O indicador peso-para-idade é empregado na avaliação do estado nutricional, principalmente em situações que houver baixo peso. Já para avaliação de excesso de peso os métodos mais indicados são peso-para-estatura e IMC-para-idade. Este índice antropométrico é apropriado para acompanhamento do ganho de peso da criança (BRASIL, 2011). Na tabela 3 estão apresentados os pontos de corte para avaliação do estado nutricional da criança através deste indicador.

**Tabela 3** Pontos de corte do indicador antropométrico peso-para-idade para cria/nças de 0 a 10 anos.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para idade
Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa peso para a idade
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 97	≥ Escore-z-2 ≤Escore-z +2	Peso adequado para idade
>Percentil 97	> Escore-z +2	Peso elevado para idade

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (1995).

### 1.2.3 IMC-para-idade

Este Índice de Massa Corporal (IMC) expressa a relação entre a massa corporal e a estatura ao quadrado da criança, com o objetivo de identificar o excesso de peso. Podendo ser utilizado também, em outras faixas etárias (BRASIL, 2011). Para o cálculo deste indicador é utilizada a seguinte fórmula:

$$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{estatura}^2 \text{ (m)}}$$

A classificação desta avaliação antropométrica está descrita, conforme a faixa etária, nas tabelas 4, 5 e 6.

**Tabela 4** Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para crianças menores de 5 anos.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza

$\geq$ Percentil 3 e $\leq$ Percentil 85	$\geq$ Escore-z-2 $\leq$ Escore-z +1	Eutrofia
$>$ Percentil 85 e $\leq$ Percentil 97	$\geq$ Escore-z-+1 < Escore-z +2	Risco de sobrepeso
$>$ Percentil 97 e $\leq$ Percentil 99,9	$\geq$ Escore-z-+2 $\leq$ Escore-z +3	Sobrepeso
$>$ Percentil 99,9	$>$ Escore-z +3	Obesidade

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (2007).

**Tabela 5** Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para crianças dos 5 aos 10 anos.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
$<$ Percentil 0,1	$<$ Escore-z -3	Magreza acentuada
$\geq$ Percentil 0,1 e $<$ Percentil 3	$\geq$ Escore-z -3 e $<$ Escore-z -2	Magreza
$\geq$ Percentil 3 e $\leq$ Percentil 85	$>$ Escore-z-2 $\leq$ Escore-z +1	Eutrofia
$>$ Percentil 85 e $\leq$ Percentil 97	$>$ Escore-z-+1 $\leq$ Escore-z +2	Sobrepeso
$>$ Percentil 97 e $\leq$ Percentil 99,9	$\geq$ Escore-z-+2 $\leq$ Escore-z +3	Obesidade
$>$ Percentil 99,9	$>$ Escore-z +3	Obesidade grave

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (2007).

**Tabela 6** Pontos de corte do indicador antropométrico IMC-para-idade para adolescentes.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
$<$ Percentil 0,1	$<$ Escore-z -3	Magreza acentuada
$\geq$ Percentil 0,1 e $<$ Percentil 3	$\geq$ Escore-z -3 e $<$ Escore-z -2	Magreza
$>$ Percentil 3 e $\leq$ Percentil 85	$\geq$ Escore-z-2 $\leq$ Escore-z +1	Eutrofia
$>$ Percentil 85 e $\leq$ Percentil 97	$\geq$ Escore-z-+1 < Escore-z +2	Sobrepeso
$>$ Percentil 97 e $\leq$ Percentil 99,9	$\geq$ Escore-z-+2 $\leq$ Escore-z +3	Obesidade
$>$ Percentil 99,9	$>$ Escore-z +3	Obesidade grave

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (2007).

#### 1.2.4 Peso-para-estatura

Expressa a harmonia entre peso corporal e estatura, utilizado tanto para identificar perda, quanto excesso e peso. Na tabela 7 estão exemplificados os indicadores de peso-para-estatura.

**Tabela 7** Pontos de corte do indicador antropométrico peso-para-estatura para crianças de 0 a 5 anos.

<i>Valores Críticos</i>		<i>Diagnóstico Nutricional</i>
$<$ Percentil 0,1	$<$ Escore-z -3	Magreza acentuada
$\geq$ Percentil 0,1 e $<$ Percentil 3	$\geq$ Escore-z -3 e $<$ Escore-z -2	Magreza

$\geq$ Percentil 3 e $\leq$ Percentil 85	$\geq$ Escore-z-2 $\leq$ Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e $\leq$ Percentil 97	> Escore-z+1 $\leq$ Escore-z +2	Risco de sobrepeso
>Percentil 97 e $\leq$ Percentil 99,9	> Escore-z-+2 $\leq$ Escore-z +3	Sobrepeso
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (1995).

### 1.2.5 IMC

Para classificação nutricional de adultos recomenda-se a utilização do IMC (WHO, 1995). O cálculo de IMC é realizado de acordo com a fórmula descrita no item 2.1.3 e os pontos de corte para adultos estão expostos na tabela 8.

**Tabela 8** Pontos de corte de IMC para adultos.

<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Diagnóstico Nutricional</i>
< 18,5	Baixo peso
$\geq$ 18,5 e < 25	Eutrofia
$\geq$ 25 e < 30	Sobrepeso
$\geq$ 30	Obesidade

Fonte: Brasil (2011), adaptado de World Health Organization (1995).

### 1.2.6 Estado nutricional nas Glicogenoses hepáticas

Na literatura encontram-se diversos relatos de excesso de peso em pacientes com GSD hepáticas, principalmente na GSD Ia (CHEN et al., 1993; SANTOS et al., 2014; KISHNANI et al., 2014), entretanto a etiologia para esta associação não está completamente esclarecida. Se, por um lado, o tratamento dietético com uma fonte de carboidratos complexos pode reduzir o risco de complicações a curto e longo prazo (WEINSTEIN e WOLFSDORF, 2002), por outro, poderia estar associado ao excesso de peso e a eventual adiposidade. Adicionalmente, baixa estatura e retardo no crescimento também são relatados para os tipos I, III, IX da doença (WEINSTEIN e WOLFSDORF, 2002; RAKE et al., 2002; BEAUCHAMP et al., 2007; ÖZEN, 2007; MUNDY et al., 2008; HICKS et al., 2011; GAZZERRO et al., 2013; MELLIS et al., 2014).

Uma alta frequência do excesso de peso em pacientes com GSD foi encontrada por Chen et al. (1993) em um estudo com 13 pacientes com GSD I em tratamento por mais de 5 anos. Os resultados desta avaliação evidenciaram que 10/13 pacientes foram classificados como obesos. Além disso, os pacientes adultos com GSD I com tratamento de início tardio (>12 anos) e/ou intermitente apresentaram média de escore de estatura



significativamente menor que os grupos tratados e estatura-alvo, ressaltando a importância do tratamento no desenvolvimento estatural desta população.

Em outro estudo, Weinstein & Wolfsdorf (2002) avaliaram estatura, peso e IMC de 26 pacientes com GSD Ia em tratamento com AMC e idade média de  $20,8 \pm 5,1$  anos. Os achados deste estudo mostram que a média do escore de estatura foi significativamente menor que a média da estatura-alvo dos pacientes, mas dentro do intervalo de uma população normal e que um melhor crescimento foi associado com maiores escore-z de peso e IMC, sugerindo que uma terapia dietética mais intensiva parece resultar em uma melhora de crescimento à custa de um ganho de peso mais acentuado. Essa mesma hipótese de melhora do crescimento associado ao tratamento, é suportada por Mundy et al. (2003), que comparou um grupo de pacientes com GSD I em relação a controles históricos não tratados e encontrou valores de escore-z para estatura mais próximos ao ideal em pacientes atuais.

### 1.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação da composição corporal é baseada na mensuração dos diferentes componentes corporais, através das diferentes propriedades físicas destes tecidos. Uma vez que obesidade está se tornando uma epidemia mundial, existe um interesse crescente em estudos de composição corporal, seja global ou compartimentada, e sua relação com a saúde a curta e longo prazo (WELLS e FEWTRELL, 2006; ANDREOLI et al., 2016).

O principal objetivo da composição corporal na prática clínica é a mensuração de massa gorda e massa magra, visto que o IMC e algumas outras medidas antropométricas comumente utilizadas na avaliação do estado nutricional, em condições crônicas, não são marcadores sensíveis da contribuição destes dois tecidos na massa corporal total (THIBAUT et al., 2012).

São diversos os métodos de avaliação da composição corporal disponíveis. A seleção da técnica para aplicação clínica ou seguimento de um protocolo científico específico deve levar em consideração fatores como: disponibilidade do equipamento, custo, exposição à radiação e precisão das informações obtidas (FOSBØL e ZERAHN, 2014; ANDREOLI et al., 2016). Algumas das técnicas mais comuns, assim como seus prós e contras, estão listadas a seguir (TABELA 9):

**Tabela 9** Vantagens e limitações dos métodos de avaliação da composição corporal.

<i>Método</i>	<i>Vantagens</i>	<i>Limitações</i>
---------------	------------------	-------------------

Pregas cutâneas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem exposição à radiação.</li> <li>- Rápido e portátil.</li> <li>- Útil para detectar alterações na porcentagem de gordura corporal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer uma técnica precisa do avaliador.</li> <li>- Não é preciso para pessoas muito magras ou muito acima do peso. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mede apenas gordura subcutânea.</li> </ul> </li> <li>- As possíveis causas de erro são idade e compressibilidade da gordura corporal.</li> </ul>
Relação cintura-quadril	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido e de fácil obtenção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não mensura gordura corporal.</li> <li>- Passível de erros durante a aferição.</li> </ul>
Tomografia Computadorizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta precisão.</li> <li>- Avaliação de massa magra por região.</li> <li>- Avaliação de gordura subcutânea e visceral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposição à radiação.</li> <li>- Não pode ser realizado em pacientes restritos ao leito.</li> <li>- Necessidade de software específico para avaliação de massa magra.</li> <li>- Alto custo.</li> </ul>
Ressonância Magnética	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta precisão.</li> <li>- Melhor resolução espacial e diferenciação da composição da massa corporal.</li> <li>- Sem exposição à radiação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tempo mais longo de aquisição das imagens.</li> <li>- Alto custo.</li> <li>- Necessidade de Software específico.</li> </ul>
Ultrassom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixo custo.</li> <li>- Não invasivo.</li> <li>- Rápido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer uma técnica precisa do avaliador.</li> <li>- Ausência de padronização nos procedimentos e medidas.</li> </ul>
Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DXA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápido e preciso.</li> <li>- Independência do avaliador.</li> <li>- Avaliação da porcentagem de gordura total e por regiões.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposição à radiação (mesmo que baixa).</li> <li>- Não portátil.</li> </ul>
Análise de Bioimpedância Elétrica (BIA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixo custo.</li> <li>- Rápido e Portátil.</li> <li>- Preciso para estimar água corporal total.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixa precisão na detecção de alterações na porcentagem de gordura corporal.</li> <li>- Muitas outras variáveis necessárias.</li> <li>- Desidratação, estado da bexiga, temperatura e posição dos membros são possíveis fontes de erro.</li> </ul>
Modelos Multicomponentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Padrão ouro <i>in vivo</i>.</li> <li>- Preciso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto custo.</li> </ul>

Fonte: Wells e Fewtrell, 2006, Andreoli et al., 2016.

Embora diversos estudos tenham estudado o estado nutricional nas GSD hepáticas, nenhum avaliou a composição corporal destes pacientes.

### 1.3.1 Análise de Bioimpedância elétrica

A BIA é uma técnica preditiva da composição corporal baseada na condutividade elétrica do corpo humano. Uma corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência passará pelo corpo principalmente através do compartimento com resistência mais baixa, o que permite mensurar diretamente valores de resistência e reactância e a partir deles calcular a impedância e o ângulo de fase. Tendo estes dados são estimados os valores de

água corporal total, água extra e intracelular e por fim massa livre de gordura e massa gorda (WELLS e FEWTRELL, 2006; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA e CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2009; FOSBØL e ZERAHN, 2015).

Sabe-se que diversos fatores interferem na estimativa da composição corporal por BIA. Para padronizar as condições de medição e assim minimizar os erros na avaliação, Kyle et al. (2004) descreveram as seguintes recomendações: peso e estatura devem ser aferidos no momento da realização da BIA; os eletrodos devem ser maiores que 4cm<sup>2</sup>; são recomendados jejum e privação de álcool por cerca de 8h antes da aferição, entretanto períodos mais curtos de jejum são aceitáveis tanto na prática clínica quanto em pesquisas; o paciente deve esvaziar a bexiga antes do exame; não deve haver prática de exercícios físicos 8h antes da BIA; a pele deve estar limpa, em temperatura ambiente e livre de lesões no local de fixação dos eletrodos; os eletrodos devem ser posicionados sempre ao mesmo lado do corpo e estar a pelo menos 5cm de distância um do outro; Os braços devem estar separados cerca de 30° do tronco e as pernas separadas cerca de 45°; o indivíduo deve estar na posição supina durante a avaliação e não deve estar em contato com quaisquer objetos metálicos; em caso de doenças e condições especiais, procurar realizar BIA quando não houver edema ou anormalidade hidroeletrólítica.

Andreoli et al. (2016), em um estudo de revisão, relataram que diversos estudos mostram que a BIA é uma boa ferramenta para estimar a composição corporal em indivíduos isovolemicos quando comparados a outros métodos compartimentados.

Por outro lado, além das limitações descritas na Tabela 8, admite-se que por avaliar os compartimentos corporais por derivação estatística, os resultados da BIA podem estar sujeitos a erros de previsão (DUREN et al., 2008).

### **1.3.2 Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia**

A DXA é um método de avaliação da composição corporal que mensura a densidade de componentes corporais e a distribuição dos tecidos esquelético, muscular e adiposo através de raio-X. A aplicação de DXA era voltada inicialmente para a medição da densidade mineral óssea, entretanto sua capacidade adicional de quantificar e discriminar os tecidos adiposo e magro fez com que esta emergisse nos últimos anos como uma ferramenta popular de avaliação da composição corporal (DUREN et al., 2008; FOSBØL e ZERAHN, 2014).

O princípio básico da DXA é a atenuação de feixes de raios-x com dois níveis de energia através do corpo. Conforme o feixe atravessa os tecidos ocorre uma redução da

intensidade, este fenômeno é dependente da energia dos fótons, densidade e espessura dos tecidos. Partindo do pressuposto que o tecido ósseo possui maior densidade que os tecidos magro e adiposo, admite-se que o primeiro atenuará mais o feixe de raio-x que os demais, esta diferenciação permite a mensuração dos tecidos. Para determinar a quantidade de massa magra e massa gorda é utilizada uma razão da atenuação dos fótons em locais livres de tecido ósseo. Em locais livres de ossos, a proporção da atenuação dos dois níveis de energia está linearmente relacionada à proporção de gordura (TOOMBS et al., 2012).

Embora apresente limitações (TABELA 8) e seja considerado menos preciso que os modelos multicompartimentais (WELLS e FEWTRELL, 2006), o seu custo relativamente baixo em relação às técnicas padrão ouro, disponibilidade e baixa radiação fizeram com que o DXA fosse aceito como um método conveniente e útil para a análise da composição corporal (VAN DER PLOEG et al., 2003; TOOMBS et al., 2012).

## 2 JUSTIFICATIVA

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um centro de tratamento e diagnóstico de GSD hepáticas e o único local do Brasil que realiza análise enzimática e molecular para estas doenças. As GSD hepáticas neste serviço são acompanhadas por uma equipe multidisciplinar com ampla experiência no tratamento desta condição.

Atualmente, estão em seguimento no SGM/HCPA aproximadamente 40 pacientes com diversos tipos de GSD hepáticas, permitindo que as pesquisas realizadas neste serviço tenham uma amostra considerável, tratando-se de uma doença rara.

Sabe-se que os avanços no diagnóstico e tratamento das GSD reduziram consideravelmente a morbidade e mortalidade associadas à doença, entretanto há diversas lacunas em relação às suas manifestações clínicas, como é o caso do excesso de peso.

Mesmo que as alterações no estado nutricional pareçam ser frequentes e que possivelmente estejam relacionadas ao tratamento dietético, esses dados ainda são pouco explorados na literatura. Além disso, não são de nosso conhecimento, estudos que avaliem a composição corporal desses pacientes.

Através da realização desta pesquisa e do cumprimento dos seus objetivos, almeja-se uma melhor compreensão das GSD hepáticas visando subsidiar melhorias na prática clínica.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional e a composição corporal de uma amostra de pacientes com Glicogenoses hepáticas através de Análise de Bioimpedância Elétrica e Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com Glicogenoses hepáticas e controles saudáveis por Análise de Bioimpedância Elétrica.
- Caracterizar a adiposidade dos pacientes com Glicogenoses hepáticas, comparando os resultados de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia com valores de referência da literatura.
- Investigar a associação da composição corporal com achados clínicos, bioquímicos, de tratamento de pacientes com Glicogenoses hepáticas;
- Caracterizar os diferentes tipos de Glicogenoses hepáticas em relação ao estado nutricional e à composição corporal.

## 4 CAPÍTULOS

### 4.1 CAPÍTULO 1 - NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE

**Título do manuscrito:** Nutritional status and body composition of patients with hepatic glycogen storage disease

**Autores:** Bruna B. dos Santos, Tatiéle Nalin, Kamila C. Grokoski, Mariana Sbaraini, Ingrid D. S. Perry, Lilia F. Refosco, Filippo P. Vairo, Carolina F. M. Souza, Ida V. D. Schwartz.

**Situação:** Submetido

**Revista para a qual foi submetido:** Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening

**Nutritional status and body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases treated with uncooked cornstarch – a controlled study**

Bruna B. dos Santos<sup>1</sup>, Tatiéle Nalin<sup>2,3</sup>, Kamila C. Grokoski<sup>4</sup>, Mariana Sbaraini<sup>2</sup>, Ingrid D. S. Perry<sup>5</sup>, Lilia F. Refosco<sup>2,6</sup>, Filippo P. Vairo<sup>2</sup>, Carolina F. M. Souza<sup>2</sup>, Ida V. D. Schwartz<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup> Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>4</sup> Postgraduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>5</sup> Postgraduate Program in Public Health, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brazil.

<sup>6</sup> Nutrition and Dietetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>7</sup> Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author:

Tatiéle Nalin

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

Tel + 55 51 3359-6344

Fax + 55 51 33598010

Email: [tatalin@gmail.com](mailto:tatalin@gmail.com)

## ABSTRACT

Hepatic glycogen storage disorders (GSDs) are genetic diseases associated with fasting hypoglycemia. Periodic intake of uncooked cornstarch is one of the strategies of treatment available for those disorders. For reasons that are still not clear, patients presenting hepatic GSDs may present overweight. **Aims:** To assess nutritional status and body composition in patients with hepatic GSDs receiving uncooked cornstarch. **Methods:** The sample included 25 patients with hepatic GSD (type Ia= 14; Ib= 6; III= 3; IX $\alpha$ = 1; IX $\beta$ =1), with a median age of 11.0 years (IQR= 9.0-17.5), matched by age and gender with 25 healthy controls (median age= 12.0 years, IQR= 10.0-17.5). Clinical, biochemical, and treatment-related variables were obtained from medical records. Nutritional status and body composition were prospectively evaluated by bioelectrical impedance. **Results:** Patients and controls did not differ regarding age and gender. Height was significantly reduced in patients (median= 1.43 m, IQR= 1.25-1.54) in comparison to controls (median= 1.54m, IQR= 1.42-1.61,  $p=0.04$ ). BMI-for-age z-score and fat mass percentage were higher in patients (median= 1.84, IQR= 0.55-3.06; and 27.5%, IQR= 22.6-32.0, respectively) than in controls (median= 0.86, IQR= -0.55 - 1.82,  $p=0.04$ ; and 21.1%, IQR 13.0-28.3,  $p=0.01$ , respectively). When patients were stratified by type, those with GSD Ia had significantly higher adiposity (median fat mass= 28.7%, IQR= 25.3-32.9) than those with GSD III and GSD IX $\alpha/\beta$  (median fat mass= 20.9%, IQR= 14.9-22.6,  $p=0.02$ ). **Conclusions:** Our findings suggest that patients with hepatic GSD on treatment with cornstarch, especially those with GSD Ia, exhibit abnormalities in nutritional status and body composition, such as short stature and a trend toward overweight and obesity.

**Keywords:** Hepatic glycogen storage diseases; Nutritional status; Body composition, Adiposity, Bioelectrical Impedance.



## INTRODUCTION

The glycogen storage diseases (GSDs), or glycogenosis, are a group of genetic diseases characterized by abnormalities in enzymes that regulate glycogen synthesis and degradation<sup>1</sup>. Glycogen, stored mainly in muscle and liver tissue, serves as a readily accessible source of energy<sup>2</sup> to maintain glucose homeostasis during fasting<sup>3</sup>.

Different GSD types exist and are classified accordingly to the organs affected with a broad range of clinical manifestations, and gene/enzyme involved (Table 1). In hepatic GSDs, endogenous glucose production is impaired; thus, the main clinical consequence is fasting hypoglycemia<sup>1</sup>. Hepatomegaly is another common manifestation, shared across nearly all GSD types. Symptoms vary depending on the specific form of GSD including hyperlactatemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, cardiomyopathy, abnormal liver enzymes, hypotonia, and cirrhosis<sup>1, 2, 10, 11</sup>.

The primary treatment goal in hepatic GSDs is to prevent hypoglycemia, avoid long-term complications, and ensure adequate growth<sup>12</sup>. One of the treatment approaches is dietary, and may involve frequent, periodic administration of uncooked cornstarch (UCCS) and continuous nocturnal gastric drip feeding (CNGDF)<sup>13</sup>. Liver transplantation can be considered in cases of severe hepatic cirrhosis, hepatic dysfunction and/or hepatocellular carcinoma<sup>7</sup> and kidney transplantation when there is renal insufficiency<sup>10</sup>.

Considering the clinical heterogeneity of hepatic GSD, dietary recommendations need to be adapted to the needs of each type of disease and the age of the patient. The nutritional recommendations for GSD I, III and IX are presented in Table 2. Daily caloric intake should be prescribed and monitored closely, as insufficient energy provision will be unable to correct metabolic derangements and, consequently, leads to growth impairment. On the other hand, excessive UCCS intake may lead to obesity<sup>12</sup>.

There are several reports of overweight in patients with hepatic GSDs, particularly in GSD Ia<sup>9, 16, 17</sup>, however, the etiology of this finding remains incompletely elucidated. If, on the one hand, dietary treatment with a complex carbohydrate can reduce the risk of short-term and long-term

complications<sup>18</sup>, on the other, it could be associated with overweight and, eventually, excess adiposity. Short stature has also been reported in GSD types I, III, and IX $\alpha/\beta$ <sup>2, 4, 6, 11, 19</sup>.

Although changes in nutritional status appear to be frequent among patients with hepatic GSDs, knowledge gaps remain regarding these aspects, as well as regarding the body composition of these patients. Within this context, the present study sought to evaluate nutritional status and body composition in patients with hepatic GSDs in comparison to healthy controls, through a review of clinical data and bioelectrical impedance (BIA), in an attempt to improve current understanding of the association between these aspects and GSD.

## METHODS

### *Study design*

This cross-sectional study used a convenience sampling strategy to enroll patients with hepatic GSDs and healthy controls matched for age and gender. All patients were recruited from the Medical Genetics Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA), Brazil. The 25 healthy controls had a median age of 12.0 years (IQR 10.0-17.5) and were recruited from the community of the same hospital. This study was approved by the HCPA Research Ethics Committee (protocol number: 14-0120) and conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. All participants or their legal guardians signed an informed consent term.

### *Sample*

The sample included 25 patients receiving UCCS treatment, with a median age of 11.0 years (IQR 9.0-17.5), of whom 14 had GSD Ia, 6 had GSD Ib, 3 had GSD III, and 2 had GSD IX $\alpha/\beta$  (Tables 3 and 4). All patients included in this study had a diagnosis of hepatic GSD confirmed by enzymatic and/or genetic analysis (median age at diagnosis = 8.5 months; IQR 6-21.5), and are seen at the Outpatient Metabolic Disorders Clinic at SGM-HCPA (median age at treatment onset = 12 months; IQR 6-35.2) every 3 to 6 months. Clinical variables (GSD type, comorbidities), biochemical

parameters (serum lactate, glucose, triglycerides, and cholesterol levels) and treatment parameters (dose of UCCS administered) were obtained through a review of the medical records for the patients' latest visits (up to 3 months before inclusion in the study).

#### *Anthropometric measurements*

Weight was measured using digital scales (resolution 0.1 kg; Toledo® Model 2096PP/2, São Paulo, Brazil), while height was measured with a wall-mounted stadiometer (precision 0.1 cm; Harpenden, Holtain®, Crymych, Wales, UK). These measurements were obtained while participants were in standing position and wearing minimal clothing. Body Mass Index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared ( $m^2$ ) and classified as underweight, normal weight, overweight, or obesity, as per WHO criteria<sup>20, 21</sup>. In patients aged <19 years, nutritional status was calculated using BMI-for-age z-scores, calculated in WHO Anthro version 3.2.2 and WHO Anthroplus version 1.0.4<sup>22, 23</sup>.

#### *Bioelectrical impedance analysis of body composition*

To estimate body composition (fat mass and fat-free mass), a BIA system was used (Biodynamics 450®, version 5.1, Biodynamics Corporation, Seattle, WA, USA), with resting-tab ECG electrodes (Conmed Corporation, Utica, NY, USA), as described elsewhere in the literature. Participants were instructed to refrain from physical activity or intake of caffeine-enriched foods and beverages in the 8 hours preceding assessment, as well as to empty their bladders and remove all metal objects before starting the test<sup>24</sup>. Due to the need to maintain normal glucose levels, patients could not be asked to fast for 8 hours. Therefore, a 3-hour fast was defined as standard for all patients. Controls underwent the same preparation and were given the same instructions, but with an 8-hour fast. During the test, participants remained in the supine position, with the limbs outstretched away from the body, while four electrodes were applied in the following distribution: one on the wrist, one on the hand, one on the ankle, and one on the foot (all on the right side of the body). The adiposity

(Percentage fat mass) was calculated according to the Obesity Medicine Association<sup>25</sup> reference values for adults and McCarthy et al.<sup>26</sup> reference values for children. BIA also provided data on phase angle (PA), a variable derived from the relationship between resistance (R), reactance (Xc), and impedance (Z) ( $PA = \arctan^{\text{ang}} Xc / R$ ) to the passage of a low-amplitude, high-frequency (50 kHz) electrical current during the procedure<sup>27</sup>. The cutoff of Bosy-Westphal et al.<sup>28</sup> was used to evaluate PA.

### *Statistical analysis*

All analyses were carried out in SPSS Statistics, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, and continuous variables, as medians and interquartile ranges. The Mann–Whitney *U* test was used for comparison between the case and control groups. The Kruskal–Wallis test, followed by a post-hoc analysis, was used for comparison between subgroups of patients with different GSD types. Spearman coefficients were used to test for correlation. The significance level was set at 5%.

## RESULTS

The 25 patients included belonged to 24 unrelated families. The rate of parental consanguinity was 20.8%. Four patients (16%) had clinical diagnosis of inflammatory bowel disease; all had a diagnosis of GDS type Ib and were overweight or obese at the time of assessment. Three patients (12%), all with GSD Ia, were being treated for hypothyroidism; of these, 2 (67%) had excess weight and 1 had normal weight.

Median daily UCCS intake was 6.48 g per kg body weight (IQR 5.11-9.97), for a median total of 360 g/day (IQR 265-447). The UCCS doses were administered every 3-6 hours. The median total cholesterol and triglyceride levels in plasma, available for 24 patients, were 167.5 mg/dL (IQR 146.2-206.0) and 197.0 mg/dL (IQR 119.7-407.5) respectively. The median serum glucose level was 86.5

mg/dL (IQR 80.5-95.2, n= 22), while the median lactate level was 1.78 mmol/dL (IQR 1.22-2.69, n= 20).

Table 3 reports anthropometric parameters and body composition data for patients and controls. BIA analysis revealed that 16 (64%) patients (3 with normal weight, 3 overweight, and 10 obese) and 7 (28%) controls (1 with normal weight, 2 overweight, and 4 obese) had excess adiposity. Eight (32%) patients (6 with GSD Ia and 2 with GSD Ib) and 5 controls (20%) had PA values below the cutoff. PA correlated strongly with fat-free mass in controls ( $r_s=0.7$ ;  $p<0.01$ ) and moderately in patients ( $r_s=0.4$ ;  $p= 0.03$ ). Figure 1 shows the distribution of nutritional status in the sample, stratified by BMI classification<sup>20, 21</sup>. High rates of excess weight (overweight = 28%; obesity = 40%) were found among patients. Conversely, most controls had normal weight (60%), while 9 had excess weight (overweight = 20%; obesity =16%).

Stratification of patients by GSD type revealed a significant difference only for fat mass percentage; in this sample, patients with GSD Ia had greater adiposity than those with GSD III or IX $\alpha/\beta$  (Table 4).

Regarding stratification of nutritional status by GSD type (Figure 2), we found a heterogeneous distribution of BMI values: 2 of 5 patients with GSD III and IX $\alpha/\beta$  were overweight, while 5 out of 6 with GSD Ib and 10 out of 14 with GSD Ia had excess weight (overweight or obesity).

## DISCUSSION AND CONCLUSION

This was the first study to evaluate body composition by BIA in patients with hepatic GSD on treatment with cornstarch. We chose BIA for evaluation of body composition because it is a noninvasive, low-cost, user-friendly method widely employed in clinical practice. BIA is a predictive technique for assessment of body composition whereby the passage of a low-amplitude, high-frequency electrical current through the body, particularly through the lowest-resistance compartment,

allows direct measurement of resistance and reactance values, which are used to calculate impedance and phase angle; finally, it estimates total body water content, extracellular and intracellular water, fat-free mass, and fat mass<sup>29-31</sup>.

In a review, Andreoli et al.<sup>32</sup> suggested that, compared to other techniques, BIA is a good tool for estimation of body composition in isovolemic subjects. The estimated error for prediction of total body water content and fat-free mass by BIA is 2-4%. To achieve optimal precision or even improve the precision of this method, it is essential that measurement conditions be standardized<sup>33</sup>.

It is well known that nonfasting state interferes with BIA findings. However, patients with GSD cannot be deprived of food for long periods without risking hypoglycemia. According to Kyle et al.<sup>24</sup>, food and drink intake 2-4 hours before the test can reduce body impedance by 4-15  $\Omega$ , which represents an error of less than 3%. Thus, although an 8-hour fast is recommended, shorter periods can be acceptable both in clinical practice and in research settings.

A high frequency of obesity in GSD patients was found by Chen et al.<sup>16</sup> in a study with 13 GSD I patients in treatment (UCCS or CNGDF) for more than 5 years. The results of this evaluation showed that 10/13 patients were classified as obese according to percentage of ideal body weight for length percentile. Similar findings were described by Santos et al.<sup>17</sup> in a cross-sectional study that evaluated patients with GSD I treated with UCCS, z-scores of BMI-for-age showed that 16/21 patients were overweight. Short stature it has also been reported by several authors as common problems in the hepatic GSD<sup>2, 4, 6, 11, 19</sup>.

In agreement with the literature, our findings showed that most patients had excess weight and adiposity, with higher BMI, BMI-for age z-scores, and body fat percentage than controls, as well as lower median height than controls. Although anthropometric parameters revealed a stature deficit in the patient group, as in the Weinstein and Wolfsdorf<sup>18</sup> study, the median z-score for height (-1.31; IQR -1.92-0.13) was within the expected range according to WHO standards<sup>21</sup>. The pathophysiology of short stature in hepatic GSDs has yet to be elucidated. However, studies suggest that the carbohydrate overload for treatment can contribute not only to excess weight<sup>5, 10, 12, 34</sup>, but also to

better height scores in these patients<sup>17, 18</sup>. Although our patients to be treated they still had a short stature, suggesting that the use of UCCS does not heal the low height.

Comparison of body composition revealed that fat mass was significantly greater in patients than in controls overall, and was significantly greater between patients with GSD Ia than in patients with GSD III and IX $\alpha/\beta$  ( $p=0.02$ ). Patients with GSD III and IX $\alpha/\beta$  were those who most resembled controls in terms of fat mass percentage.

BMI is widely used for assessment of nutritional status, but the underestimation of obesity is a major limitation of this method<sup>35</sup>. In one study, BIA was used to evaluate body composition in 1,244 European children from 2004 to 2006. The authors concluded that, in the pediatric population, fat-free mass and fat mass measurements provide a better understanding of growth and changes in body composition than BMI<sup>36</sup>. This discrepancy was also observed in our sample, in which excess adiposity was identified even in some patients classified as having normal weight by BMI.

Patients with GSD Ia, Ib and III/IX were not found to differ regarding the daily amount of UCCS received (in g or in g/kg), but patients with GSD Ia were found to have higher fat mass than patients with GSD III/IX. So, although many authors suggest that excess weight and body fat in patients with GSD are associated with UCCS excessive intake<sup>5, 10, 12, 34</sup>, our findings did not confirm this hypothesis. Another factor that may have been associated with excess weight, although not evaluated in this study, is the low engagement in physical activity. Uncertainty to whether physical activity is allowed and what dietary changes would be required may contribute to higher rates of sedentary behavior in this population.

Another BIA parameter that plays an important role in assessment of nutritional status is PA<sup>37-39</sup>. A positive correlation between PA and fat-free mass has been described both in healthy individuals and in pathological conditions<sup>40-42</sup>. We observed similar correlation in our controls sample, but not in patients with hepatic GSD, despite statistical significance ( $p=0.03$ ). Therefore, we suggest that PA is not a good predictor of fat-free mass in hepatic GSDs.

This parameter has also been associated with inflammation<sup>43</sup>, and may be useful in the assessment of patients with hepatic GSDs, particularly GSD Ib, because of their greater susceptibility to inflammatory conditions<sup>44</sup>. There was no difference in PA between patients and controls, however, the median PA was lower in patients with GSD Ib than in patients with other types of GSD, suggesting possible predictive value in this subpopulation.

In conclusion, our findings suggest that Brazilian patients with hepatic GSDs have a shorter median height than healthy controls, but still within normal range, and a tendency toward overweight and obesity, as demonstrated both by BMI (especially in patients with GSD type I) and by BIA-measured adiposity. Prospective studies with larger samples, taking into account measurement of anthropometric parameters as well as adiposity, may contribute to the further elucidation of the impact of these conditions on nutritional status and height. Furthermore, we believe greater research attention should be given to achieving a better understanding of the heterogeneous impacts of different GSD types on nutritional status, which could help prevent comorbidities associated with excess weight and adiposity and, thus, improve patient's quality of life.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Funding for this study was provided by CNPq (Call for Proposals No. 31/2013 – Metabolic and Endocrine Diseases), FAPERGS (PPSUS/2013), and the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research and Event Promotion Fund (FIPE/HCPA).

#### DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors report no conflicts of interest.



## REFERÊNCIAS

1. Wolfsdorf J, Weinstein DA. Glycogen Storage Diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003; 4(1):95-102.
2. Gazzero E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorders of glycogen metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(3):333.
3. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr*. 2015; 4(2):240-248.
4. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab*. 2007; 92(1-2):88-99.
5. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010; 12(7):446-463.
6. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011; 35(5):183-196.
7. Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type III. 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>. Accessed December 15, 2016.
8. Chen Y, Kishnani PS, Koeberl D. Glycogen Storage Diseases. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2014.
9. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16(11):e1.
10. Bali DS, Chen Y, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>. Accessed December 15, 2016.

11. Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(18):2541-2553.
12. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:27.
13. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase- $\beta$  deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6(12):676-688.
14. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc.* 1993; 93(12):1423-1430.
15. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016; 39(5):697-704.
16. Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr.* 1993; 152 Suppl 1:S56-59.
17. Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr.* 2014; 90(6):572-579.
18. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S35-39.
19. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S20-34.
20. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland. 1995.
21. World Health Organization (WHO). WHO Child Growth Standards: Methods and development: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva, Switzerland. 2006.

22. World Health Organization (WHO). WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva, Switzerland. 2009.
23. World Health Organization (WHO). WHO Anthro for Personal Computers Manual: Software for assessing growth and development of the world's children. . Geneva, Switzerland. 2010.
24. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004; 23:1430-1453.
25. Obesity Medicine Association. Obesity Algorithm®: Clinical Guidelines for Obesity Treatment. 2016. <https://obesitymedicine.org/obesity-algorithm/>. Acessado em: 01/07/2017.
26. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes.* 2006; 30: 598–602.
27. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004; 23(5):1226-1243.
28. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30(4):309-316.
29. Wells JCK, Fewtrell M S. Measuring body composition. *Arch Dis Child.* 2006; 91:612-617.
30. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Projeto Diretrizes. 2009.
31. Fosbøl MØ and Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015; 35:81-97.
32. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol.* 2006; 85: 1461-1468.
33. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64(3 Suppl):423S-427S.

34. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding?. *Mol Genet Metab.* 2013; 109(1):1-2.
35. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol.* 2010; 22(5):639-647.
36. Rush E, Reed PW, McLennan S, Coppinger T, Simmons D, Graham D. Tracking of body mass indices over 2 years in Māori and European children. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(2):143-149
37. Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg.* 2000; 35:1035-1039.
38. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8(3):311-317.
39. Kyle UG. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. *Clin Nutr.* 2012; 31(6):875-881.
40. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 86:509-516.
41. Visser M, van Venrooij LM, Wanders DC, de Vos R, Wisselink W, van Leeuwen PA, de Mol BA. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients. *Clin Nutr.* 2012; 31(6):981-986.
42. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(3):712-716.
43. Stobäus N, Pirlich M, Valentini L, Schulzke JD, Norman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr.* 2012; 107(8):1217-1220.

44. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol.* 2010; 17(1):36–42.

## TABLES

**Table 1** - Classification of hepatic glycogen storage disorders and summary of their characteristics

Type (MIM)	Enzyme involved	Gene	Inheritance pattern	Clinical/Biochemical	Treatment
0, liver (240600)	Glycogen synthase (liver)	<i>GYS2</i>	AR	Fasting ketotic hypoglycemia; postprandial hyperglycemia, hyperlactatemia, and hyperlipidemia. No liver enlargement.	Protein-rich diet, low-glycemic index complex carbohydrates; bedtime uncooked cornstarch.
Ia (232200)	Glucose-6-phosphatase	<i>G6PC</i>	AR	Hypoglycemia, hepatomegaly, growth retardation, lactic acidosis, hyperuricemia, hyperlipidemia.	Uncooked cornstarch; galactose, fructose, lactose, and sucrose restriction.
Ib (232220)	Glucose-6-phosphate translocase	<i>SLC37A4</i>	AR	As in Ia, plus neutropenia, recurrent infections, inflammatory bowel disease.	Uncooked cornstarch; galactose, fructose, lactose, and sucrose restriction. Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim).
IIIa and IIIb (232400)	Glycogen debranching enzyme	<i>AGL</i>	AR	Hepatomegaly, hyperketotic hypoglycemia; growth retardation, hyperlipidemia, elevated AST, ALT, CPK. Muscle weakness and cardiomyopathy occur in subtype IIIa.	Uncooked cornstarch; protein-rich diet; sucrose restriction.
IV (232500)	Glycogen branching enzyme	<i>GBE1</i>	AR	Hepatomegaly, growth retardation, cirrhosis.	Liver transplantation in severe cases.
VI (232700)	Glycogen phosphorylase (liver)	<i>PYGL</i>	AR	Hepatomegaly, growth retardation; mild hypoglycemia, hyperlipidemia, hyperketosis.	If symptomatic: increased carbohydrate intake, frequent feedings, protein-rich diet.
IX $\alpha$ 1 and IX $\alpha$ 2 (306000)	Phosphorylase kinase	<i>PHKA2</i>	XLR	Hepatomegaly, fasting ketotic hypoglycemia, growth retardation, mild AST/ALT elevation and hyperlipidemia.	Uncooked cornstarch; protein-rich diet; avoidance of large amounts of sucrose.
IX $\beta$ (261750)	Phosphorylase kinase	<i>PHKB</i>	AR	As in IXa.	Uncooked cornstarch; protein-rich diet; avoidance of large amounts of sucrose.
IX $\gamma$ (613027)	Phosphorylase kinase	<i>PHKG2</i>	AR	As in IXa, plus cirrhosis.	Uncooked cornstarch; protein-rich diet; avoidance of large amounts of sucrose.
XI (227810)	Glucose transporter 2	<i>GLUT2</i>	AR	Hypoglycemia, failure to thrive, rickets, protuberant abdomen due to enlarged liver and kidneys.	Restricted galactose intake; uncooked cornstarch; supplementation of water, electrolytes, and vitamin D.

AR, autosomal recessive; XLR, X-linked recessive.

Source: Wolfsdorf and Weinstein<sup>1</sup>, Beauchamp et al.<sup>4</sup>, Kishnani et al.<sup>5</sup>, Hicks et al.<sup>6</sup>, Dagli et al.<sup>7</sup>, Chen et al.<sup>8</sup>, Kishnani et al.<sup>9</sup>, Bali et al.<sup>10</sup>.

**Table 2** - Dietary recommendations for hepatic GSD I, III and IX.

Type	Age group	UCCS (g/kg/dose)	Dose interval of UCCS (h)	CARB (%)	PTN (%)	LIP (%)	Additional recommendations
I	Infants	1.6	3-4			The remainder of %kcal*	Restriction of lactose and fructose
	Small children- puberty	1.7-2.5	4-6	60-70	10-15		
	Adults	1.7-2.5	Variable				
III	> 12 months	1.0-2.5	4-6	35-55	20-30	20-35	Meal 3/3h up to 12 months. High protein diet (3g/kg)
	Adults	Variable	Variable				
IX	All	0.6-2.5	Variable	**	15-25	**	High protein diet

\* <30% for children over 2 years. \*\*Similar to recommendations for GSD III.

UCCS, Uncooked Cornstarch; CARB, Carbohydrate; PTN, Protein; LIP, Lipid.

Source: Kishnani et al.<sup>5</sup>, Hicks et al.<sup>6</sup>, Dagle et al.<sup>7</sup>, Kishnani et al.<sup>9</sup>, Bali et al.<sup>10</sup>, Froissart et al.<sup>12</sup>, Goldberg and Slonim<sup>14</sup>, Sentner et al.<sup>15</sup>.

**Table 3** - Nutritional status and body composition in patients with hepatic Glycogen storage Disease receiving uncooked cornstarch therapy and controls – summary of the main findings.

	<b>GSD (n=25)</b>	<b>Controls (n=25)</b>	<b>p-value</b>
Gender (F/M)	13/12	13/12	--
Age (years)	11.0 (9.0 - 17.5)	12.0 (10.0 - 17.5)	0.45
Weight (kg)	49.0 (29.8 - 66.9)	50 (36.2 - 62.5)	0.95
Height (m)	1.43 (1.25 - 1.54)	1.54 (1.42 - 1.61)	0.04*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
≤ 19 years	22.5 (18.3 - 26.0)	20.3 (16.3 - 25.2)	0.22
> 19 years	28.2 (25.0 - 38.9)	21.9 (19.9 - 23.5)	0.01*
Phase angle (°)	6.2 (5.4 - 7.0)	6.5 (5.6 - 7.1)	0.40
Fat-free mass (%)	72.5 (68.0 - 77.3)	78.9 (71.7 - 87.0)	0.01*
Fat mass (%)	27.5 (22.6 - 32.0)	21.1 (13.0 - 28.3)	0.01*
Height-for-age (z)	-1.31 (-1.92 - 0.13)	-0.06 (-0.63 - 0.58)	<0.01*
Weight-for-age (z)	0.07 (-0.78 - 2.02)	0.22 (-0.56 - 0.86)	0.86
BMI-for-age (z)	1.84 (0.55 - 3.06)	0.86 (-0.55 - 1.82)	0.04*

GSD, glycogen storage disease; F/M, female/male; BMI, body mass index; z, z score. Fat mass expressed as percentage of total body weight. Data expressed as median (interquartile range).

\* Statistically significant.



**Table 4** - Nutritional status and body composition according to the type of hepatic Glycogen Storage Disease– summary of the main findings (n= 25).

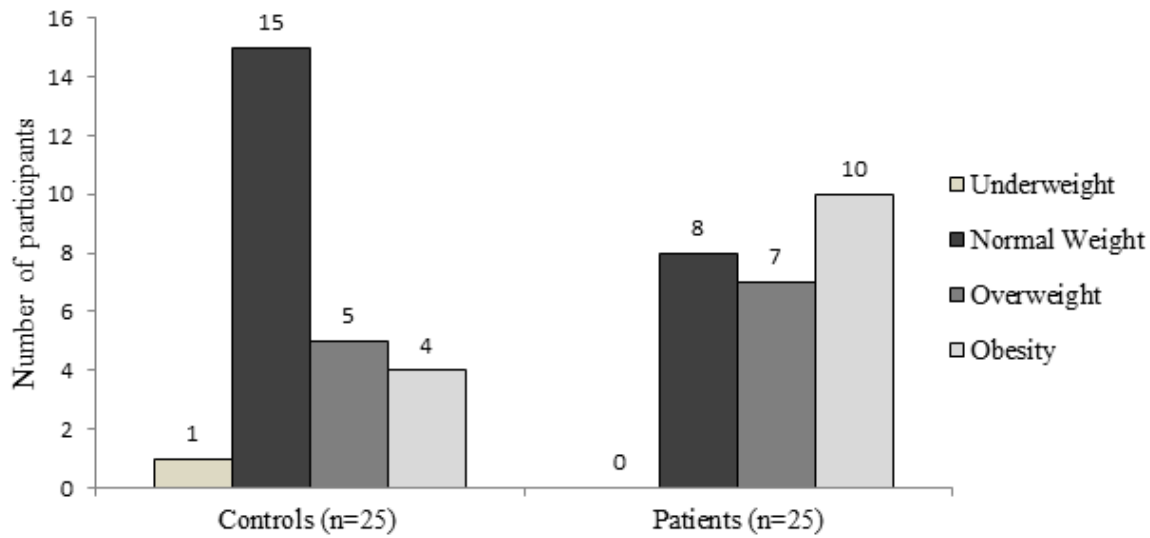
	<b>GSD Ia (n=14)</b>	<b>GSD Ib (n=6)</b>	<b>GSD III e IX<math>\alpha</math>/<math>\beta</math> (n=5)</b>	<b>p-value</b>
Gender (F/M)	9/5	3/3	1/4	--
Age (years)	13.5 (9.7 - 18.2)	11.0 (5.2 - 18.5)	9.0 (8.5 - 12.0)	0.24
UCCS/day (g)	383.0 (287.5 - 510.0)	332.5 (228.0 - 438.7)	288.0 (207.0 - 376.0)	0.36
UCCS/weight (g/kg)	5.98 (4.82 - 8.12)	7.61 (6.38 - 11.29)	9.46 (4.88 - 11.44)	0.20
Weight (kg)	56.0 (41.3 - 87.1)	43.8 (18.1 - 68.9)	30.0 (27.0 - 50.3)	0.17
Height (m)	1.49 (1.34 - 1.56)	1.37 (1.04 - 1.52)	1.29 (1.24 - 1.52)	0.37
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (22.0 - 33.1)	23.2 (18.1 - 28.0)	19.0 (16.7 - 21.1)	0.06
Fat-free mass (%)	71.3 (67.0 - 74.6) <sup>+</sup>	69.8 (63.0 - 77.6)	79.1 (77.3 - 85.0) <sup>+</sup>	0.02*
Fat mass (%)	28.7 (25.3 - 32.9) <sup>+</sup>	30.1 (22.4 - 36.9)	20.9 (14.9 - 22.6) <sup>+</sup>	0.02*
Phase angle (°)	6.65 (5.32 - 7.27)	5.40 (4.42 - 6.55)	6.20 (5.95 - 6.90)	0.21
Height-for-age (z)	-1.17 (-1.82 - 0.11)	-1.78 (-2.05 - -0.46)	-0.91 (-1.93 - 0.94)	0.53
Weight-for-age (z)	0.62 (-1.92 - 2.10)	0.55 (-0.78 - 1.52)	-0.18 (-1.07 - 1.85)	0.99
BMI-for-age (z)	2.54 (0.44 - 3.59)	2.50 (1.01 - 3.01)	0.97 (0.22 - 1.50)	0.33

GSD, glycogen storage disease; F/M, female/male; UCCS, uncooked cornstarch; BMI, body mass index; z, z score. Fat mass expressed as percentage of total body weight. Data expressed as median (interquartile range).

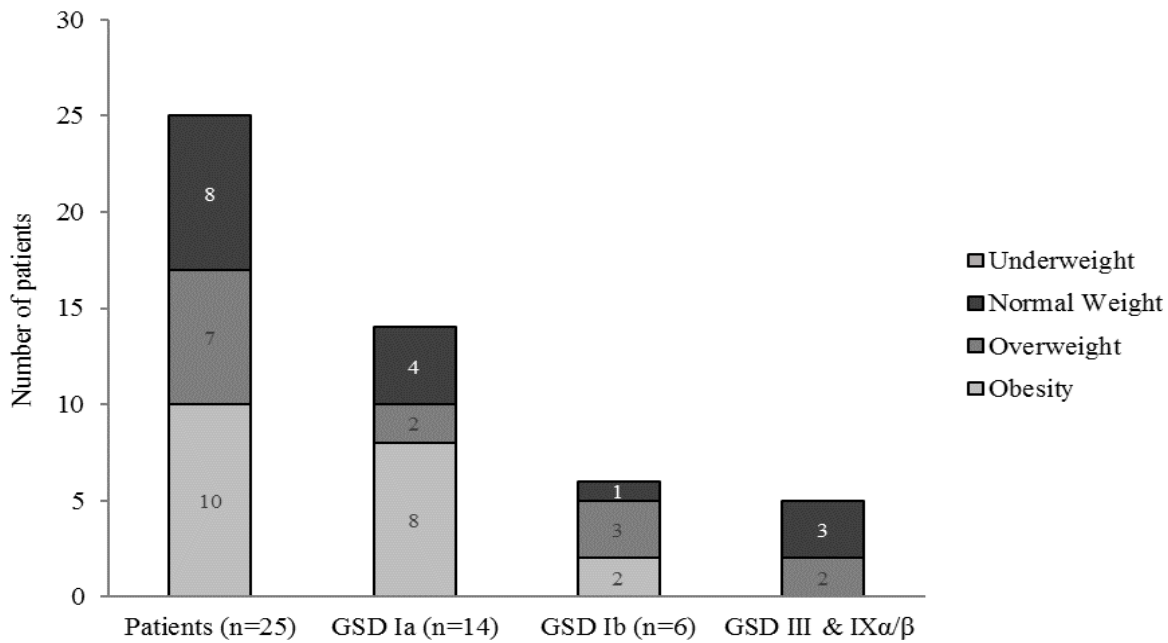
\* Statistically significant.

+Denotes significant between-group difference.

## FIGURES



**Figure 1** - Classification of the nutritional status of patients with hepatic glycogen storage disease and controls according to body mass index (WHO, 1995; 2006).



**Figure 2** - Classification of the nutritional status of patients with hepatic glycogen storage disease according to body mass index (WHO, 1995; 2006).

## 4.2 CAPÍTULO 2 - MEASURING THE ADIPOSITY OF PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES

**Título do manuscrito:** Measuring the adiposity of patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases

**Autores:** Bruna B. dos Santos, Tatiéle Nalin, Karina Colonetti, Carolina F. M. Souza, Poli Mara Spritzer, Ida V. D. Schwartz.

**Situação:** Em elaboração

**Revista a ser submetido:** Journal of Inherited Metabolic Disease

**Fator de impacto:** 3.541

## Mensurando a adiposidade de pacientes com Glicogenoses Hepáticas

Bruna B. dos Santos<sup>1</sup>, Tatiéle Nalin<sup>2</sup>, Karina Colonetti<sup>1</sup>, Carolina F. M. Souza<sup>2</sup>, Poli Mara Spritzer<sup>3</sup>, Ida V. D. Schwartz<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil..

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>4</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor Correspondente:

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS

CEP: 90035-903, Brazil

Tel + 55 51 3359-8011 Fax + 55 51 33598010

Email: ischwartz@hcpa.edu.br

## RESUMO

**Introdução:** As Doenças de Depósito de Glicogênio (GSD) hepáticas são um conjunto de doenças metabólicas hereditárias associadas à hipoglicemia ao jejum. O tratamento é essencialmente dietético e tem como principal objetivo manter a normoglicemia através da alimentação e da administração frequente e regular de amido de milho cru (AMC). Por razões que não são completamente esclarecidas as GSD hepáticas, especialmente o tipo Ia, podem estar associadas ao excesso de peso e à adiposidade. O presente estudo objetivou avaliar a composição corporal de pacientes com GSD hepáticas através de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia e sua associação com aspectos clínicos e de tratamento. **Métodos:** Vinte e quatro pacientes (GSD Ia=12; GSD Ib=5; GSD III=3; GSD IX $\alpha/\beta/\gamma$ =4) tiveram sua composição corporal avaliada por Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia e comparadas com dados clínicos, de adesão ao tratamento (lactato e triglicerídeos séricos) e de tratamento obtidos através de prontuários médicos. **Resultados:** A avaliação por Índice de Massa Corporal (IMC) evidenciou que 19/24 pacientes tiveram excesso de peso. Dez dos 14 pacientes entre 8 e < 19 anos e 6/7 pacientes adultos apresentaram gordura corporal excessiva através do FMI. Dois pacientes apresentaram valores de Índice de Musculo Esquelético Relativo (RSMI) abaixo do ponto de corte para adultos, sendo que um enquadrava-se nos critérios diagnósticos de obesidade sarcopênica. O consumo total de AMC (g/dia) correlacionou-se positivamente com o IMC, Massa Gorda (g), e Índice de Massa Gorda (FMI) ( $p = <0,01$  para todas as variáveis). Dos marcadores de adesão ao tratamento adotados neste estudo, apenas o lactato demonstrou correlação moderada com FMI ( $p=0,04$ ). Todos os parâmetros de gordura corporal avaliados (massa gordada % e kg; gordura androide e ginoide %; e FMI) foram estatisticamente superiores nos pacientes com GSD I em relação à GSD III e IX $\alpha/\beta/\gamma$ . **Conclusão:** Nossos resultados mostraram uma alta prevalência de adiposidade em pacientes com GSD hepáticas, especialmente na GSD Ia. Sugerimos que o tratamento excessivo possa ter um papel importante nesta associação. Entretanto outros fatores como a inatividade física e os mecanismos fisiopatológicos próprios destas condições devem ser considerados na etiologia da obesidade nas GSD hepáticas. Mais estudos devem ser realizados para esclarecer tais associações.

Palavras-chave: Glicogenoses hepáticas; Composição corporal; adiposidade.

## INTRODUÇÃO

As Doenças de Depósito de Glicogênio (GSD) são um conjunto de doenças metabólicas hereditárias causadas por anormalidades em enzimas que regulam o metabolismo do glicogênio (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003). O fígado atua como um reservatório de glicogênio para fornecer glicose ao corpo quando necessário. Desta forma, prejuízos neste processo podem levar principalmente a hipoglicemia em jejum. (BHATTACHARYA, 2015). Outras manifestações decorrentes do armazenamento disfuncional do glicogênio são hepatomegalia, hiperlactatemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, cardiomiopatia, baixa estatura, osteopenia, excesso de peso, alterações de marcadores hepáticos, hipotonia e cirrose. Estes sintomas variam de acordo com o tipo de GSD (WOLFSDORF e WEINSTEIN, 2003; ÖZEN, 2007; GAZZERRO et al., 2013; KISHNANI et al., 2014; BHATTACHARYA, 2015; BALI et al., 2016.). Os diferentes tipos de GSD são classificados de acordo com as enzimas deficientes e órgãos afetados (BURDAA e HOCHULI, 2015). A incidência global é de aproximadamente 1/20000-43000 nascidos vivos e os tipos I, III e IX representam 80% dos casos de GSD hepáticas (ÖZEN, 2007).

O tratamento das GSD hepáticas é basicamente dietético com terapia medicamentosa adjuvante. O principal objetivo da dieta é a manutenção da normoglicêmica entre as refeições através da administração frequente e regular de amido de milho cru (AMC), um carboidrato de lenta liberação (HICKS et al., 2011). Embora esta estratégia seja introduzida frequentemente aos 6 meses de idade, pode não ser bem tolerada até os 2 anos de idade devido à insuficiência da enzima amilase pancreática necessária para a hidrólise do AMC. (KISHNANI et al., 2014).

A administração de carboidratos deve se adequar as necessidades individuais do paciente, a fim de garantir o melhor controle metabólico (BURDAA and HOCHULI, 2015). Outro cuidado dietético a ser tomado é o monitoramento da ingestão calórica diária, uma vez que quando insuficiente não é capaz de corrigir os distúrbios metabólicos e há prejuízos no crescimento, e quando em excesso

pode causar hepatomegalia, hiperlipidemia e obesidade. Os transplantes hepático e renal podem ser considerados em casos de mau controle metabólico e insuficiência hepática/renal grave (FROISSART et al., 2011).

Na literatura encontram-se diversos relatos de alterações no estado nutricional de pacientes com GSD hepáticas, principalmente na GSD Ia. Estes relatos envolvem tanto sobrepeso e obesidade (CHEN et al. 1993; KISHNANI et al. 2014; SANTOS et al. 2014) quanto baixa estatura (RAKE et al. 2002; BEAUCHAMP et al. 2007; ÖZEN, 2007; HICKS et al. 2011; GAZZERRO et al., 2013), entretanto a etiologia para estas associações não foram completamente elucidadas.

A compreensão das GSD melhorou consideravelmente nas últimas décadas e os avanços no manejo dietético permitiram um controle mais eficaz da hipoglicemia e das complicações metabólicas (WEINSTEIN e WOLFSDORF, 2002; HELLER et al., 2008). Em contrapartida, a estratégia terapêutica adotada pode estar associada a excesso de peso e eventual adiposidade.

Recentemente um estudo deste mesmo grupo avaliou o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com GSD hepáticas através de Análise de bioimpedância elétrica e identificou diferenças significativas de escore-z de IMC-para-idade e porcentagem de gordura corporal entre pacientes com GSD hepáticas e controles saudáveis, sugerindo que os pacientes apresentam uma tendência ao excesso de peso e à adiposidade superior ao da população em geral.

Sendo assim, este estudo avaliou a composição corporal de pacientes com GSD hepáticas através de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DXA) e sua associação com o consumo de AMC, aspectos clínicos e de adesão ao tratamento.

## PACIENTES E MÉTODOS

Estudo transversal prospectivo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo: 15-0218). Todos os participantes ou os seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### *Amostra*

Foram incluídos 24 pacientes em tratamento com AMC de 22 famílias não relacionadas (13 do sexo feminino), dos quais 12 (50%) possuíam GSD Ia, 5 (21%) GSD Ib, 3 (12%) GSD III e 4 (17%) GSD IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ . A consanguinidade dos pais esteve presente em 2 das 22 famílias (9%). Todos os pacientes foram recrutados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil e possuíam diagnóstico de GSD hepática confirmado por ensaio enzimático e/ou análise molecular. A idade mediana de diagnóstico foi de 8 meses (IQR=6-18). Os pacientes recebiam acompanhamento do ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. O protocolo de acompanhamento deste ambulatório inclui visitas regulares com intervalo máximo de seis meses. As variáveis clínicas, bioquímicas, de consumo de AMC e adesão ao tratamento (lactato e triglicerídeos séricos) foram coletadas por meio de revisão dos prontuários, com um intervalo de no máximo 3 meses antes da data de inclusão no estudo.

### *Medidas antropométricas*

O peso e a estatura foram coletados momentos antes da realização da Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia. Para as aferições foram utilizadas balança digital (Toledo® Model 2096PP/2, São Paulo, Brasil) e estadiômetro de parede (Harpندن, Holtain®, Crymych, Wales, Reino Unido) com uma precisão de 0,1kg e 0,1cm, respectivamente, seguindo os padrões descritos pela OMS (WHO, 2008). O IMC foi determinado (peso (kg)/estatura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) para cada participante. Os pacientes  $\geq 19$  anos foram classificados conforme os critérios da OMS (WHO, 1995). Os demais tiveram os escores-z de IMC-para-idade atribuídos através dos *Softwares* WHO Anthro versão 3.2.2 e WHO Anthroplus versão 1.0.42 (WHO, 2009).



### *Análise da Composição Corporal por Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia*

A composição corporal foi mensurada através do densitômetro Lunar Prodigy Primo (GE Healthcare, Madison, WI). Todos os testes foram realizados por um técnico treinado e seguiram os procedimentos recomendados pelo fabricante (GE HEALTHCARE). Em resumo, os participantes receberam um avental de exame e foram orientados a retirar objetos metálicos. Todos foram alinhados centralmente no leito de varredura com os braços estendidos ao longo do corpo, as mãos abertas e as palmas apoiadas na mesa.

As medições incluíram conteúdo de massa gorda (FM=g and %) e massa magra (LM/g) para corpo inteiro e regiões (braços, pernas, tronco, região androide e região ginoide). A massa magra apendicular (MMA) foi obtida através da soma da massa magra dos braços e pernas. A partir destas medidas foram calculados os valores de FMI (Índice de Massa Gorda - massa gorda/ estatura <sup>2</sup>), LMI (Índice de Massa Magra - massa magra/ estatura <sup>2</sup>) e RSMI (Índice de Musculo Esquelético Relativo - MMA/estatura <sup>2</sup>). Para a comparativa dos achados de composição corporal dos participantes do estudo com os valores de referência da literatura os participantes foram separados em dois grupos, indivíduos de 8 a <19 anos e adultos. As crianças menores 8 anos foram excluídas da avaliação do conteúdo de FM e LM pela escassez de pontos de cortes a partir de amostras representativas.

Para a classificação do conteúdo de FM e LM em pacientes adultos foram utilizados os pontos de corte sugeridos por Kelly et al. (2009) e Janssen et al. (2004) e Baumgartner et al. (1998), respectivamente. A classificação de obesidade foi baseada nos valores de referência para adultos de Baumgartner et al. (2004), os quais propuseram os seguintes pontos de corte: homens com RSMI <7.26kg/m<sup>2</sup> e FM% acima de 28% e mulheres com RSMI <5.45 kg/m<sup>2</sup> e FM% superior a 40%.

Ainda hoje, não há valores de referência universalmente reconhecidos para a classificação das medidas de composição corporal por DXA para a população pediátrica, mesmo acima dos 8 anos de idade. Utilizamos, para pacientes de 8 a < 19 anos, as curvas de referencia de FMI e LMI normalizadas para sexo e idade de Weber et al. (2013) geradas a partir de resultados de composição

corporal obtidos por DXA do programa National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

### *Análise Estatística*

Os dados estão apresentados como mediana e intervalo interquartil ou como frequência e porcentagem. As alterações na composição corporal entre os tipos de GSD foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido de análise Post-hoc. As correlações foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância foi estabelecido em 5%. A análise estatística foi realizada através do *Software Statistical Package for Social Sciences* 21.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL).

## RESULTADOS

### *Características de base*

No momento da inclusão, o consumo mediano de amido de milho cru foi de 6,78g/kg/dia (IQR=4,83-8,00), totalizando 312g/dia (IQR=258-352). Os níveis medianos dos marcadores bioquímicos foram de 80mg/dL (IQR=71-90) para glicose, 1,42mmol/dL (IQR=1,00-2,88) para lactato, 177mg/dL (IQR=141-206) para colesterol total e 192mg/dL (IQR=108-288) para triglicerídeos.

Cinco pacientes (21%) apresentavam doença inflamatória intestinal (GSD Ib= 4 (80%); GDS tipo IX $\gamma$  =1 (20%)). Um paciente (4%) estava em tratamento para hipotireoidismo (GSD Ia). Adenomas hepáticos estiveram presentes em 6 casos (25%), 5 GSD Ib (83%) e 1 GSD Ib (17%).

### *Estado Nutricional de acordo com o IMC*

Dos 12 pacientes com GSD Ia, 10 (83%) apresentaram excesso de peso (Sobrepeso=4 (33%); Obesidade=6 (50%)). A amostra de GSD Ib tinha excesso de peso em sua totalidade (Sobrepeso=3 (60%); Obesidade=2 (40%)). Entre os pacientes com GSD III e IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ , 4 (57%) foram classificados como tendo excesso de peso (Sobrepeso=2 (28,5%); Obesidade=2 (28,5%)). Os demais pacientes apresentaram eutrofia.

#### *Composição corporal: Pacientes de 8 á <19 anos*

Dez dos 14 pacientes (71%) tinham valores de FMI acima do percentil 75, destes 3 (21%) estavam acima do percentil 95 (12,4; 13,92; 18,2). Um paciente com GSD IX $\alpha$  do sexo masculino teve o FMI abaixo do percentil 5. Houve diferença na classificação de IMC e FMI para dois pacientes (14%), nos quais a gordura corporal esteve dentro do intervalo normal, apesar do IMC indicar sobrepeso. Os valores mais baixos de LMI foram compatíveis com os percentis 25 a 50, sendo encontrados em 2 pacientes (14%), um do sexo masculino com GSD Ia e outro do sexo feminino com GSD IX $\alpha$  (12,62, 11,19, respectivamente). O paciente com FMI menor que o percentil 5, teve um LMI adequado.

#### *Composição corporal: Pacientes adultos*

O acúmulo excessivo de FM foi encontrado em 6/7 pacientes adultos (86 %), tanto de acordo com os pontos de corte de porcentagem de gordura corporal para adultos da Obesity Medicine Association (2016), quanto pela avaliação do FMI. Não foram identificados déficits de LM através do LMI para nenhum dos pacientes adultos. Todavia, dois pacientes (28%) possuíam sarcopenia, de acordo com o RSMI. A classificação individual de adiposidade e sarcopenia por diferentes critérios de avaliação estão expressos na Tabela 1.

### *Comparação entre os subgrupos*

A tabela 2 apresenta os parâmetros antropométricos e de composição corporal para cada tipo de GSD hepáticas. Diferenças foram observadas entre os tipos de GSD hepáticas para todas as medidas de gordura corporal, sendo significativamente superiores sempre na GSD Ia em relação aos tipos III e IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ .

### *Composição Corporal na GSD hepática e o Consumo de AMC*

Não houve associação dos resultados antropométricos e de DXA com a idade de início e o tempo de tratamento. O consumo total de AMC (g/dia) correlacionou-se positivamente com o IMC ( $r_s=0,6$ ;  $p= <0,01$ ), FM/g ( $r_s=0,7$ ;  $p= <0,01$ ) e FMI ( $r_s=0,7$ ;  $p= <0,01$ ). O AMC por quilograma de peso apresentou uma correlação negativa com a LM/g ( $r_s= -0,7$ ;  $p=<0,01$ ). A FM/g também teve associação negativa com o AMC por quilograma de peso de forma moderada ( $r_s= -0,4$ ;  $p=0,02$ ).

Dos marcadores de adesão ao tratamento adotados neste estudo, apenas o lactato demonstrou correlação moderada com FMI ( $r_s=0,4$ ;  $p=0,04$ ).

## DISCUSSÃO

Há diversas lacunas em relação ao conhecimento do estado nutricional e da composição corporal de pacientes com GSD hepáticas. Embora alguns estudos tenham identificado excesso de peso (CHEN et al., 1993; KISHNANI et al. 2014; SANTOS et al. 2014) e baixa estatura (RAKE et al. 2002; BEAUCHAMP et al. 2007; ÖZEN, 2007; HICKS et al. 2011; GAZZERRO et al., 2013) nestes pacientes, este é o primeiro estudo que associa medidas antropométricas e de DXA como variáveis clínicas, consumo de amido e adesão ao tratamento.

A DXA tem como princípio básico a atenuação de feixes de raios-x com dois níveis de energia através do corpo (TOOMBS et al., 2012). Inicialmente sua aplicação era destinada à medição da densidade mineral óssea, no entanto sua capacidade adicional de quantificar e discriminar os tecidos moles fez com que esta emergisse nos últimos anos como uma técnica amplamente utilizada na avaliação da composição corporal (DUREN et al., 2008; FOSBØL e ZERAHN, 2014). Como todo método que mensura a composição corporal, a DXA apresenta limitações em sua aplicação, como a exposição à radiação e a não portabilidade (ANDREOLI et al., 2016). Todavia, o seu custo relativamente baixo em relação aos modelos multicomponentes, considerados padrão ouro, a disponibilidade e a baixa radiação fizeram com que a DXA fosse considerada uma ferramenta conveniente e útil para a análise da composição corporal (VAN DER PLOEG et al., 2003; TOOMBS et al., 2012).

Uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade foi encontrada em nossa amostra a partir do IMC, assim como identificado em estudos anteriores que abordavam esta condição (CHEN et al., 1993; SANTOS et al. 2014). Este indicador, embora seja o mais utilizado para o diagnóstico de excesso de peso e apresente uma boa correlação com a porcentagem de gordura corporal, limita-se quanto à precisão diagnóstica de obesidade, particularmente entre os valores 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> (ROMERO-CORRAL et al., 2008), intervalo que compreende à 46% do IMC observado na nossa amostra.

Visto o aumento expressivo do excesso de peso nas últimas décadas e aos riscos desta tendência à saúde da população (STEIN e COLDITZ, 2004), há uma necessidade em definir os indicadores que melhor quantifiquem a FM. A avaliação através dos valores de FM e LM absolutos ou em porcentagem é influenciada por fatores como a estatura e peso, podendo ilustrar incorretamente a contribuição destes componentes na composição corporal (KYLE et al., 2003; WEBER et al., 2013). Índices que quantificam FM e LM normalizadas pela estatura e que, portanto, descartam a interferência destes vieses foram propostos por VanItallie et al. (1990) e estão sendo aceitos como um

método mais sensível para a interpretação da composição corporal (KYLE et al. 2003; PELTZ et al. 2010)

Não inesperadamente, a avaliação do FMI em nosso estudo evidenciou uma elevada proporção de indivíduos com excesso de FM em todas as faixas etárias, com resultados que superam o percentil 95 em crianças e chegam à obesidade II/III em adultos. Diferenças classificatórias de FMI e IMC foram encontradas. Para adultos, o IMC pareceu subestimar a adiposidade em 4 pacientes (tabela 1). Enquanto na amostra entre 8 e < 19 anos, dois (14%) com sobrepeso definido pelo IMC, tiveram FM dentro do intervalo normal.

Se o IMC, na população em geral, não é considerado um marcador sensível dos riscos relacionados ao ganho de peso moderado para indivíduos que estão dentro do intervalo normal de IMC (STEIN e COLDITZ, 2004), nas GSD hepáticas, principalmente na GSD Ia, a elevada contribuição de massa gorda na composição corporal dos pacientes pode diminuir ainda mais a acurácia deste método.

Os resultados exacerbados para FM nesta amostra não foram inversamente proporcionais ao conteúdo de LM. A avaliação por LMI demonstrou que os pacientes não apresentam déficits de massa magra em relação às populações de referência, mesmo para aqueles pacientes < 19 anos com valores abaixo da média populacional (percentil 50), esta redução não foi expressiva. Entretanto, a avaliação de pacientes adultos pelo RSMI, mostrou que 2 indivíduos (28%) apresentaram valores sutilmente abaixo do esperado (Tabela 1), enquadrando-se nos critérios de sarcopenia de Baumgartner et al. (1998).

A sarcopenia é definida como a perda de massa e força muscular relacionada à idade (WALSTON, 2012). Morley et al. (2001) identificou que a combinação de obesidade e sarcopenia, conhecida como obesidade sarcopênica, foi mais associada à incapacidade que qualquer tipo de composição corporal isolada. Com base nestes critérios de obesidade sarcopênica de Baumgartner et al. (2004), um dos pacientes foi classificado como sarcopênico não obeso e um como obeso sarcopênico.

Em relação a cada tipo de GSD, foi evidenciado que todos os parâmetros de FM avaliados foram estatisticamente superiores nos pacientes com GSD I em relação à GSD III e IX $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ . Alguns autores justificam o excesso de peso nas GSD como um possível resultado do excesso de AMC (KISHNANI et al., 2010; DERKS et al., 2013; BALI et al., 2016). Em nosso estudo, ainda que o consumo de AMC não tenha sido diferente estatisticamente entre os três grupos avaliados, o AMC diário correlacionou-se fortemente ao IMC, FM/g e FMI. Por outro lado, o consumo maior AMC por quilograma de peso teve forte correlação negativa com LM/kg. Esta mesma tendência foi observada para FM/kg, mas de forma moderada ( $r_s$ : 0,4;  $p=0,02$ ).

O AMC ter sido associado negativamente à FM/g em nosso estudo, pode ser resultado do recente esforço do serviço no qual os pacientes são acompanhados de reduzir gradativamente a prescrição de AMC, a fim de evitar o tratamento excessivo. A preocupação com a administração de doses demasiadas de AMC é abordada por Derks et al. (2013) que afirmam que as definições a cerca do tratamento dietético são muito mais complexas que apenas alcançar níveis normais de glicose no sangue. Para estes autores, os conceitos de "prevenção da hipoglicemia" e "manutenção da normoglicemia" não são intercambiáveis. Quando o objetivo do tratamento passa a ser evitar a hipoglicemia, as chances de tratamento excessivo podem ser aumentadas, o que, teoricamente, envolve maiores níveis de insulina e obesidade.

A correlação negativa entre LM/g e AMC por quilograma de peso é um fato que também merece maior atenção. O consumo de AMC interfere de varias formas na rotina alimentar destes pacientes, é preciso avaliar se o consumo proteico e energético total não esta sendo prejudicado pela estratégia de tratamento utilizada.

Outro objetivo deste estudo foi avaliar a associação da adesão ao tratamento com os achados de composição corporal, o que é um desafio uma vez que não existem marcadores validados para GSD hepáticas. Entretanto, estudos indicam que a seguimento adequado da terapia dietética melhora os indicadores bioquímicos (WOLFSDORF et al., 1999). Assim, utilizamos os níveis plasmáticos de lactato e triglicerídeos para avaliar o cumprimento à dieta prescrita. Destes dois, apenas o lactato

apresentou correlação moderada com FMI. Com base nestes resultados ainda não é possível estabelecer o papel da adesão ao tratamento na composição corporal. A adesão ao tratamento é um fenômeno complexo e uma variável fundamental para diversos desfechos clínicos e de pesquisa, fazendo-se necessário o estabelecimento de marcadores sensíveis que contribuam para o esclarecimento de questões relacionadas às GSD hepáticas e que permitam o desenvolvimento de estratégias e intervenções clínicas.

Com base nos nossos achados ainda não é possível confirmar a hipótese de que o tratamento excessivo seja causa do excesso de peso nas GSD hepáticas, entretanto sugerimos que possa contribuir para esta associação. Acreditamos que outros fatores possam estar envolvidos na fisiopatologia do excesso de peso, como à inatividade física em consequência da insegurança dos pacientes quanto aos possíveis prejuízos que o exercício físico possa causar na manutenção da normoglicêmica e à mecanismos da própria doença. Melis et al. (2015) identificaram um aumento da resistência à insulina e maior predisposição à síndrome metabólica na GSDIa em relação à GSD Ib e controles saudáveis, possivelmente causado pelo aumento da atividade da enzima  $11\beta$ HSD1 no fígado pelo excesso de Glicose-6-fosfato no retículo endoplasmático.

Estas questões servem como um convite para novas pesquisas. Estudos futuros com um acompanhamento prolongado e que considerem a multifatoriedade na gênese da obesidade nas GSD hepáticas são necessários para confirmar nossos resultados e subsidiar intervenções nutricionais que melhorem o manejo dietético dos pacientes. Sugerimos ainda que as alterações na composição corporal destes pacientes em relação à população em geral faz do IMC um método ineficaz para mensurar FM na GSD hepática. Neste sentido, ferramentas mais sofisticadas, assim como BIA e DXA, devem ser utilizadas para a avaliação regular da composição corporal destes pacientes, seja na pesquisa ou para prática clínica, com o objetivo de melhorar o manejo dietético individual e prevenir os efeitos negativos do sobrepeso e obesidade à saúde desta população.

## AGRADECIMENTOS



Os pesquisadores agradecem ao CNPq (Chamada Nº 31/2013 – Doenças Metabólicas e Endócrinas), FAPERGS (PPSUS/2013), e ao FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos/ Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### REFERÊNCIAS

Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol.* 2016; 85:1461-1468.

Bali DS, Chen Y, Goldstein JL (2013) Glycogen Storage Disease Type I.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>. Acessado em: 15/10/2016.

Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U et al. Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab.* 2007; 92(1-2):88-99.

Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ,

Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.*

1998; 147(8):755-763.

Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res.* 2004; 12(12):1995-2004.

Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr.* 2015; 4(2):240-248.

Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(4):415-421.

- Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr*. 1993; 152 Suppl 1:S56-59.
- Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding?. *Mol Genet Metab*. 2013; 109(1):1-2.
- Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Cameron Chumlea W. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2008; 2(6):1139-1146.
- Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015; 35:81-97.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:27.
- Gazzerro E, Andreu AL, Bruno C. Neuromuscular disorders of glycogen metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(3):333.
- GE Healthcare. Instruções de Uso: Densitômetro Ósseo Lunar Prodigy.  
[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL\[10539-3-2\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/REL/REL[10539-3-2].PDF). Acessado em: 10/01/2017.
- Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional Therapy for Glycogen Storage Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 Suppl 1:S15-21.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011; 35(5):183-196.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(4):413-421.

- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16(11):e1.
- Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*. 2003;19(7-8):597-604.
- Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009; 15:4(9):e7038.
- Melis D, Rossi A, Pivonello R, Salerno M, Balivo F, Spadarella S, Muscogiuri G, Casa RD, Formisano P, Andria G, Colao A, Parenti G. Glycogen storage disease type Ia (GSDIa) but not Glycogen storage disease type Ib (GSDIb) is associated to an increased risk of metabolic syndrome: possible role of microsomal glucose 6-phosphate accumulation. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 29:10:91.
- Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001; 137(4):231-243.
- Obesity Medicine Association. Obesity Algorithm®: Clinical Guidelines for Obesity Treatment. 2016. <https://obesitymedicine.org/obesity-algorithm/>. Acessado em: 01/02/2017.
- Özen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(18):2541-2553.
- Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol*. 2010; 22(5):639-647.
- Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J of pediatr*. 2002; 161 Suppl 1:S20-34.
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(6):959-66.

- Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr.* 2014; 90(6):572-579.
- Stein CJ, Colditz GA. The Epidemic of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2522-2525.
- Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, Souza MJ. The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. *Obesity.* 2012; 20:30-39.
- Van Der Ploeg G, Withers RT, Laforgia JL. Percent body fat via DEXA: comparison with a four-compartment model. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003; 94:499-506.
- VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52(6):953-959.
- Walston. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(6):623–627.
- Weber DR, Moore RH, Leonard MB, Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(1): 49–56.
- Weinstein DA, Wolfsdorf JI. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J of pediatr.* 2002; 161 Suppl 1:S35-39.
- Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28(4):801-823.
- World Health Organization (WHO). *Physical status: the use and interpretation of anthropometry.* Geneva, Switzerland. 1995.
- World Health Organization (WHO). *Training Course on Child Growth Assessment.* Geneva, Switzerland. 2008.
- World Health Organization (WHO). *WHO AnthroPlus for personal computers Manual: software for assessing growth of the world's children and adolescents.* Geneva, Switzerland. 2009.

## TABELAS

**Tabela 1** - Classificação de pacientes adultos com GSD hepáticas por diferentes indicadores de adiposidade e sarcopenia.

<b>Pacientes</b>	<b>Sexo</b> (F/M)	<b>GSD</b> <b>Type</b>	<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	<b>Massa Gorda</b> (%)	<b>FMI</b> (MG kg/ m <sup>2</sup> )	<b>Classificação</b> <b>FMI*</b>	<b>LMI</b> (MM kg/ m <sup>2</sup> )	<b>Classificação</b> <b>LMI<sup>+</sup></b>	<b>RSMI</b> (MMA kg/ m <sup>2</sup> )	<b>Classificação</b> <b>RSMI<sup>§</sup></b>
1	F	Ib	27.8	58.4	15.61	Obesity Class I	11.13	Normal	4.98	Sarcopenia
2	F	Ia	27.6	51.4	13.59	Obesity Class I	12.84	Normal	4.47	Normal
3	F	Ia	24.2	39.1	9.11	Excess fat	14.19	Normal	6.57	Normal
4	M	IX $\alpha$	20.7	13.9	2.76	Mild Fat deficit	17.04	Normal	7.04	Sarcopenia
5	F	Ia	24.3	45.7	10.62	Excess fat	12.62	Normal	5.50	Normal
6	F	Ia	35.8	51.5	17.92	Obesity Class II	16.91	Normal	7.13	Normal
7	F	Ia	44.3	54.7	23.67	Obesity Class III	19.63	Normal	8.40	Normal

GSD: Glicogenose; F/M: Faminino/masculino; IMC: Índice de massa corporal; FMI: Índice de massa gorda; MG: Massa Gorda; LMI: Índice de massa magra; MM: Massa Magra; RSMI: Índice de Musculo Esquelético Relativo; MMA: Massa Magra Apendicular. Massa gorda (%) está expresso em porcentagem do peso corporal total.

\* Kelly et al. (2009); <sup>+</sup>Janssen et al. (2004); <sup>§</sup> Baumgatner et al. (1998)

**Tabela 2** - Distribuição de sexo, idade, tratamento, medidas antropométricas e dados de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia de acordo com cada tipo de GSD.

	<b>Pacientes GSD Ia (n=12)</b>	<b>Pacientes GSD Ib (n=5)</b>	<b>Pacientes GSD III e IX<math>\alpha</math>/<math>\beta</math>/<math>\gamma</math> (n=7)</b>	<b>Valor p</b>
Sexo (F/M)	9/3	2/3	2/5	--
Idade (anos)	13.3 (11.1-21.1)	10.8 (4.3 -24.8)	11.7 (10.4-16.4)	0.55
Total de amido/dia (g)	352 (300-408)	312 (256 -424)	295 (128 – 318)	0.07
Total de amido/dia (g/kg)	6.87 (5.32-7.94)	8.02 (5.18 – 11.47)	6.78 (3.28 – 7.95)	0.45
Peso (kg)	60.0 (48.8-73.5)	38.0 (22.5 -81.0)	39.0 (37.7 -59.0)	0.26
Estatura (m)	1.49 (1.44-1.54)	1.39 (1.04 – 1.56)	1.36 (1.33 -1.65)	0.58
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 (24.2-29.8)	21.9 (19.5 – 33.4)	20.7 (19.1 -26.4)	0.12
Massa Gorda (%)	44.7 (39.6 -50.7) <sup>+</sup>	34.3 (29.0 – 53.1)	27.2 (14.2 – 35.2) <sup>+</sup>	0.01*
Massa Gorda (kg)	25.4 (20.0-31.4) <sup>+</sup>	10.1 (7.1-41.2)	12.6 (7.7-15.0) <sup>+</sup>	0.03*
Gordura Androide (%)	47.7 (44.5-53.5) <sup>+</sup>	34.4 (26.3 – 55.5)	30.6 (13.0 – 38.7) <sup>+</sup>	0.01*
Gordura Ginoide (%)	51.0 (49.9 – 57.6) <sup>+</sup>	46.1 (42.6 – 58.6)	35.3 (26.6 – 48.0) <sup>+</sup>	<0.01*
FMI (MG kg/ m <sup>2</sup> )	11.6 (9.4 – 13.8) <sup>+</sup>	7.4 (5.3 – 16.9)	5.4 (2.6 – 7.8) <sup>+</sup>	0.01*
Massa Magra (kg)	31.6 (27.7-39.1)	25.9 (14.8-37.4)	28.8 (23.3-48.5)	0.40
LMI (MM kg/ m <sup>2</sup> )	14.3 (12.8-15.9)	13.4 (12.0-17.0)	15.4 (13.4 – 17.8)	0.39
RSMI (MMA kg/ m <sup>2</sup> )	6.13 (5.55-7.15)	4.98 (4.44-6.86)	6.06 (5.01-7.31)	0.34
MMA (kg)	14.01 (10.59- 16.47)	10.53 (4.91-16.01)	12.41(9.28-20.10)	0.52

GSD: Glicogenoses; IMC: Índice de Massa Corporal; FMI: Índice de massa gorda; LMI: Índice de massa magra; RSMI: Índice de Musculo Esquelético Relativo; MMA: Massa Magra Apendicular. Massa Gorda (%) está expresso em porcentagem do peso corporal total; Dados expressos em mediana e intervalo interquartil.

\*Estatisticamente significativo. <sup>+</sup> Grupos com diferença significativa.

## 5 DISCUSSÃO

Os avanços no diagnóstico e tratamento das GSD hepáticas melhoraram o prognóstico da doença e a expectativa de vida dos pacientes (BALI et al., 2016). Contudo, diversas complicações, especialmente em longo prazo, continuam desconhecidas ou pouco compreendidas.

Nossos achados evidenciaram uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade nos pacientes com GSD, especialmente na GSD Ia. O excesso de peso tem efeitos bem conhecidos sobre a mortalidade e morbidade, que envolvem tanto alterações metabólicas quanto respostas comportamentais produzidas pelo estigma da obesidade (BRAY, 2004). A literatura sugere uma associação entre esta manifestação e a estratégia de tratamento utilizada (KISHNANI et al., 2010; DERKS et al., 2013; BALI et al., 2016), entretanto nossos achados não foram capazes de confirmar esta hipótese.

A vantagem do AMC de manter a normoglicemia em relação à dieta continua noturna foi descrita em uma revisão sistemática e meta-análise por Shah e O'dell (2013). Todavia, os riscos envolvidos na oferta aumentada de carboidratos nas GSD hepáticas não estão bem esclarecidos e merecem maior atenção. Apesar de o AMC cumprir o objetivo de manter adequada a concentração de glicose, o intervalo entre doses varia de paciente para paciente (WEINSTEIN e WOLFSDORF, 2002).

Esta resposta diferente ao tratamento exige um manejo dietético individual, a fim de evitar o tratamento excessivo. Para Derks et al. (2013), a preocupação em evitar a hipoglicemia no lugar de manter a normoglicemia pode levar ao aumento das concentrações de insulina e à obesidade e sugerem que talvez deveríamos considerar que as concentrações de glicose normais são suficientemente altas e não sugerir que quanto maior melhor.

Uma estratégia para evitar o consumo excessivo de AMC e, possivelmente, o excesso de peso é o uso de amidos modificados. O objetivo destes produtos é prolongar a manutenção da normoglicemia, desta forma é possível aumentar o intervalo entre as doses de AMC, podendo levar à redução oferta de carboidratos e o desconforto dos pacientes em administrar o tratamento com tanta frequência, incluindo à noite e em momentos de convívio social.

Embora seja uma opção disponível em alguns países e tenha efeito positivo na qualidade de vida dos pacientes (BHATTACHARYA et al, 2007; CORREIA et al, 2008; BHATTACHARYA et al, 2015), o registro de novos produtos com fins terapêuticos ainda é difícil, principalmente em países em desenvolvimento, fazendo com que muitos pacientes continuem dependendo do AMC tradicional.

Ainda que a literatura sugira uma associação da terapia dietética com o excesso de peso nas GSD hepáticas, sugerimos que a etiologia da obesidade não possa ser atribuída a uma única causa, mas sim a fatores combinados conforme descrito ao longo desta dissertação. Esta multifatorialidade na gênese da obesidade deve ser melhor estudada. Taxa metabólica basal, nível de atividade física e mecanismos próprios das GSD hepáticas são fatores que devem ser considerados em estudos futuros.

A baixa estatura em relação à população em geral é um achado evidenciado também por outros autores. Em um estudo de Chen et al. (1993) os pacientes adultos com GSD I com tratamento de início tardio (>12 anos) e/ou intermitente apresentaram média de escore de estatura significativamente menor que os grupos tratados e que a estatura-alvo. A hipótese de que o tratamento contribua para o desenvolvimento estatural também foi abordada por Mundy et al. (2003), o qual encontrou estatura mais próxima do ideal em pacientes atuais tratados comparados à controles históricos sem tratamento. Além disso, Weinstein & Wolfsdorf (2002) encontraram um melhor crescimento em pacientes com maiores escore-z de peso e IMC, sugerindo que uma terapia dietética mais intensiva parece resultar em uma melhora de crescimento à custa de um ganho de peso mais acentuado. São necessários estudos longitudinais e com amostras maiores para esclarecer tal relação.

Em resumo, este estudo auxilia na compreensão de características da composição corporal em pacientes com GSD hepáticas que até então não haviam sido estudadas de forma aprofundada. Nossos resultados sugerem a necessidade de uma avaliação regular e rigorosa da composição corporal destes pacientes, a fim de auxiliar nas decisões da equipe de saúde e promover o desenvolvimento saudável desta população. Além disso, enfatizamos que há padrões distintos de estado nutricional e composição corporal entre os tipos de GSD hepáticas que exigem formas diferentes de tratá-las. Por fim, nossos achados devem nortear novos



estudos, visto que as manifestações clínicas avaliadas constituem um vasto e importante campo de pesquisa no âmbito das GSD hepáticas.

## 6 CONCLUSÃO

As conclusões serão apresentadas abaixo, de acordo com os objetivos específicos.

- 1) *Comparar o estado nutricional e a composição corporal de pacientes com Glicogenoses hepáticas e controles saudáveis por Análise de Bioimpedância Elétrica.*

Os resultados evidenciaram que os pacientes com GSD hepática apresentam estatura inferior aos controles, além de maior IMC e porcentagem de massa gorda avaliada por BIA. Estes achados sugerem que pacientes com GSD hepáticas apresentam maior tendência à baixa estatura, sobrepeso e obesidade em comparação com a população em geral.

- 2) *Caracterizar a adiposidade dos pacientes com Glicogenoses hepáticas, comparando os resultados de Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia com valores de referência da literatura.*

Foi encontrada uma alta prevalência de excesso de gordura corporal em crianças e adultos com GSD hepáticas em relação aos pontos de corte utilizados. Quanto à massa magra, embora dois pacientes tenham apresentado valores de RSMI abaixo do ponto de corte para adultos, os pacientes com GSD não parecem apresentar diferenças acentuadas em comparação aos valores de referência da literatura.

- 3) *Investigar a associação da composição corporal com achados clínicos, bioquímicos, de tratamento de pacientes com Glicogenoses hepáticas;*

Não foram encontradas correlações entre a idade de início e o tempo de tratamento com os resultados de composição corporal neste estudo. Dos

marcadores de adesão ao tratamento adotados neste estudo, o lactato demonstrou correlação moderada com o FMI, contudo, uma avaliação mais completa do papel da adesão ao tratamento na composição corporal é necessária para confirmar esta relação. Não foi possível confirmar a hipótese de que o tratamento excessivo contribua para o acúmulo de gordura corporal nestes pacientes, mas sugerimos que esse possa atuar combinado à possível inatividade física e mecanismos próprios da doença na etiologia da obesidade nas GSD hepáticas.

*4) Caracterizar os diferentes tipos de Glicogenoses hepáticas em relação ao estado nutricional e à composição corporal.*

Os resultados das avaliações por BIA e DXA mostraram que os pacientes com GSD Ia diferem estatisticamente dos pacientes GSD III e IX quanto aos parâmetros de adiposidade. Uma maior reserva de tecido adiposo na GSD Ia revelada tanto pelo valor absoluto e porcentagem de massa gorda, quanto para o índice corrigido pela estatura, que é considerado um marcador mais sensível da adiposidade. Os indicadores antropométricos e o conteúdo de massa magra não demonstraram diferenças entre os subgrupos.

## 7 PERSPECTIVAS

O desenvolvimento deste trabalho evidenciou a necessidade de mais estudos sobre as GSD hepáticas e suas particularidades, visto que há lacunas em diversos aspectos envolvidos nestas condições, fazendo deste um vasto campo de pesquisa.

Tendo como base os nossos achados, sugere-se a realização de estudos prospectivos com amostras maiores e estudos de coorte que considerem medidas antropométricas e de composição corporal, a fim de contribuir para o esclarecimento da fisiopatologia do excesso de peso/adiposidade e baixa estatura nas GSD hepáticas; fornecer subsídios para melhorias no manejo dietético destes pacientes; e evitar comorbidades associadas ao excesso de peso e adiposidade.

Sugere-se também estudos que tenham como objetivo avaliar associação do estado nutricional e da composição corporal com variáveis de tratamento, consumo calórico total, taxa metabólica basal e nível de atividade física.

## 8 REFERÊNCIAS

- Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G (2016) Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol* 85:1461-1468.
- Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (2009) Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Projeto Diretrizes.
- Bali DS, Chen Y, Goldstein JL (2016) Glycogen Storage Disease Type I. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>. Acessado em: 15/01/2016.
- Beauchamp et al (2007) Glycogen storage disease type IX: High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab* 92:88-99.
- Bhattacharya K (2015) Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. *Transl Pediatr* 4:240-248.
- Bhattacharya K, Orton RC , Qi X , Mundy H , Morley DW , Campeão MP, Eaton S, Tester RF, Lee PJ (2007) A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Herdar Metab Dis* 30(3):350-357.
- Brasil, Ministério da Saúde (2011) Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Brasília pp 76.
- Bray GA (2004) Medical Consequences of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (6):2583-2589.
- Chen Y, Kishnani PS, Koeberl D (2014) Glycogen Storage Diseases. In Valle D et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.
- Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB (1984) Cornstarch Therapy in Type I Glycogen-Storage Disease. *N Engl J Med* 310(3):171-175.
- Chou JY (2001) The molecular basis of type 1 glycogen storage diseases. *Curr Mol Med* 1(1):25-44.
- Chou JY, Mansfield BC (2011) Recombinant AAV-directed gene therapy for type I glycogen storage diseases. *Expert Opin Biol Ther* 11(8):1011–1024.
- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC (2010b) Glycogen storage disease type I and G6Pase- $\beta$  deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 6(12):676-88.
- Chou JY, Jun HS, Mansfield BC (2010a) Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol* 17(1):36-42.

- Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA (2008) Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 88(5):1272-1276.
- Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA (2016) Glycogen Storage Disease Type III. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>. Acessado em: 10/02/2017.
- Dagli A, Sentner CP, Weinstein DA (2016) Glycogen Storage Disease Type III. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/>. Acessado em: 09/02/2017.
- Derks TG, van Rijn M (2015) Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis* 38(3):537-543.
- Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP (2013) Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding?. *Mol Genet Metab* 109(1):1-2.
- Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Chumlea C (2008) Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol* 2:1139-1146.
- Fosbøl MØ, Zerahn B (2015) Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 35:81-97.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P (2011) Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 6:27.
- Gazzerro E, Andreu AL, Bruno C (2013) Neuromuscular disorders of glycogen metabolism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:333.
- Goldberg T, Slonim AE (1993) Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 93(12):1423-1430.
- Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali D (2011) Phosphorylase Kinase Deficiency <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>. Acessado em: 09/02/2017.
- Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA Jr, Burr IM (1976) Continuous Nocturnal Intra-gastric Feeding for Management of Type 1 Glycogen-Storage Disease. *N Engl J Med* 294(8):423-425.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G (2011) Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 35:183-196.

- Kim JA, Kim JH, Lee BH, Kim GH, Shin YS, Yoo HW, Kim KM (2015) Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of Glycogen Storage Type IX in a Child with Asymptomatic Hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 18(2):138-43.
- Kishnani PS et al (2014) Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 16:e1.
- Kishnani PS, Austin SL, Arn P et al. (2010) Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med* 12(7):446-463.
- Kyle UG et al (2004) Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23:1430-1453.
- Laforêt P, Weinstein DA, Smit PGA (2012) The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH eds. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, pp 115-139.
- Melis D, Della Casa R, Balivo F, Minopoli G, Rossi A, Salerno M, Andria G, Parenti G (2014) Involvement of endocrine system in a patient affected by glycogen storage disease 1b: speculation on the role of autoimmunity. *Ital J Pediatr* 40:30.
- Mello ED (2002) O que significa a avaliação do estado nutricional. **J. Pediatr** 78:357-358.
- Mundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard JV, Lee PJ (2003) The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. *Clin endocrinol* 58:332-339.
- Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K (1978) A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem Biophys Res Commun* 83(4):1360-1964.
- Özen H (2007) Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* 13:2541-2553.
- Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, Vieira SM, Schwartz IV (2014) Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr* 90:572-579.
- Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA et al. (2016) Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis* 39(5):697-704.
- Shah KK, O'Dell SD (2013) Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta analysis. *J Hum Nutr Diet* 26(4):329-339.

- Thibault R, Genton L, Pichard C (2012) Body composition: Why, when and for who?, *Clin Nutr* 31:435-447.
- Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, Souza MJ (2012) The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. *Obesity* 20:30-39.
- Van Der Ploeg G, Withers RT, Laforgia JL (2003) Percent body fat via DEXA: comparison with a four-compartment model. *Am J Physiol Cell Physiol* 94:499-506.
- Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J of pediatr* 161 Suppl 1:S20-34.
- Weinstein DA, Wolfsdorf JI (2002) Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J of pediatr* 161 Suppl 1:S35-39.
- Wells JCK, Fewtrell M S (2006) Measuring body composition. *Arch Dis Child* 91:612-617.
- Wolfsdorf J, Weinstein DA (2003) Glycogen Storage Diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95-102.
- World Health Organization (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. In: Report of a WHO Expert Committee. Geneva.
- World Health Organization (2016) Obesity and overweight. In: Fact sheet. Geneva.

## 9 ANEXOS

## 9.1 ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO 14-0120



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 140120  
**Data da Versão do Projeto:**

**Pesquisadores:**  
IDA VANESSA DOSERLEIN SCHWARTZ  
CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA  
ANA PAULA VANZ  
TÁSSIA TONON  
FILIPPO PINTO VAIRO

**Título:** AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL E ANÁLISE DO ÂNGULO DE FASE A PARTIR DA BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA EM PACIENTES COM GLICOGÉNOSE HEPÁTICA


Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 08 de maio de 2014.

Prof. Eduardo Randoiff Passos  
Coordenador GPPG/HCPA

## 9.2 ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO 15-0218



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**


**COMISSÃO CIENTÍFICA**

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 150218  
**Data da Versão do Projeto:** 08/05/2015

**Pesquisadores:**  
IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ  
LILIA FARRET REPOGO  
POLI MARA SPRITZER  
SANDRA LEISTNER SEGAL  
KRISTIANE MICHELIN TIRELLI  
MARINA SIEBERT  
OSVALDO ALFONSO PINTO ARTIGALÁS  
ANA PAULA VANZ  
FERNANDA SPERB LUDWIG  
TATIELE NALIN  
ACACIO APARECIDO NAVARRETE  
KAMILA CASTRO GROKOBK  
CHENA CALDEIRA MARTINEZ  
BIANCA LÓCIA HEINECK  
FLAVIA ROMARIZ FERREIRA  
TACIANE BORSATTO  
GIOVANA REGINA WEBER  
VITOR BERTOLOZZI MENDES  
LUIZ FERNANDO WURDIG ROESCH  
FELIPE PINHEIRO DE OLIVEIRA  
FILIPPO PINTO VAIRO  
VICTOR SATLER PYLRO  
CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA  
ROBERTA HACK MENDES

**Título:** Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo.







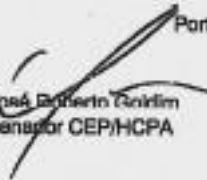
**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA**

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.  
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participarão de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 29 de maio de 2015.

  
Prof. José Roberto Zinkin  
Coordenador CEP/HCPA

### 9.3 ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES – PROJETO 14-0120

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO - PACIENTES**

Projeto: Avaliação da composição corporal e análise do ângulo de fase a partir da bioimpedância elétrica em pacientes com Glicogenose hepática

Pesquisador responsável: **Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre-RS. Tel: 51-3359 8011.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Prezado paciente (ou responsável),

Gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo onde será avaliado o estado nutricional de pacientes com Glicogenose (GSD) e de controles (pessoas sem essa condição). A GSD é uma doença hereditária causada por falta de uma enzima do fígado, dependendo do tipo de GSD diferentes enzimas estão faltando. Quando não temos uma dessas enzimas e temos então GSD, nas situações em que ficamos em jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal.

O açúcar baixo no sangue traz como sintomas: tremores, suor frio, cansaço fácil, sonolência e até convulsão (ataque). O tratamento é a alimentação frequente, com alimentos que mantêm os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como é o caso do amido de milho (Maisena) cru.

Alguns estudos mostraram que podem ocorrer alterações no estado nutricional de pacientes com GSD, como excesso de peso. Estamos realizando por isso um estudo com o objetivo de avaliar o estado nutricional, através de um aparelho chamado Bioimpedância Elétrica (BIA) em pacientes com diagnóstico de GSD.

Serão coletados dados de prontuário, como por exemplo, idade, tipo de Glicogenose, valores de glicose, peso e estatura. Será realizada a Bioimpedância Elétrica (BIA) que objetiva avaliar a quantidade de gordura, líquido e músculo do corpo. Esse aparelho é composto por 4 eletrodos descartáveis (adesivos que irão auxiliar a passagem da corrente

elétrica) que serão colocados no braço e no pé do paciente e que através de uma corrente elétrica de baixa intensidade e inofensiva pode informar as medidas que estamos estudando. Esse exame é indolor e não invasivo.

Estima-se que para realizar as avaliações serão necessários entre 30 minutos e 1 hora.

## **RISCOS E BENEFÍCIOS**

Não são conhecidos riscos relacionados aos procedimentos do estudo, o que pode ocorrer é você/seu filho(a) sentir-se desconfortável com passagem de baixa corrente elétrica durante a BIA. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação nutricional mais detalhada, e que talvez permita a identificação de alguma alteração do seu estado nutricional. Caso isto aconteça, o seu médico ou nutricionista será comunicado, e os ajustes necessários ao seu tratamento serão realizados.

## **DÚVIDAS**

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: (51) 3359 8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisado HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 7640 ou localmente no segundo andar do HCPA na rua Ramiro Barcelos, 2.350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre / RS, horário de funcionamento, das 8h às 17h, de segunda à sexta.

## **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 HCPA. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado (a).

## **CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES**

As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica, e sem identificação do seu nome, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informá-lo.

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 e que não terá custos por participar do mesmo. 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 assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Paciente:** \_\_\_\_\_

**Responsável legal:** \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

#### 9.4 ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CONTROLES – PROJETO 14-0120

##### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO - CONTROLES**

Projeto: Avaliação da composição corporal e análise do ângulo de fase a partir da bioimpedância elétrica em pacientes com Glicogênose Hepática

Pesquisador responsável: **Dra. Ida Vanessa D. Schwartz. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** Rua Ramiro Barcelos, 2350. Porto Alegre-RS. Tel: 51-3359 8011.

Nome: \_\_\_\_\_

Gostaríamos de convidá-lo para participar de um estudo onde será avaliado o estado nutricional de pacientes com Glicogenose (GSD) e de controles (pessoas sem essa condição). A GSD é uma doença hereditária causada por falta de uma enzima do fígado, dependendo do tipo de GSD diferentes enzimas estão faltando. Quando não temos uma dessas enzimas e temos então GSD, nas situações em que ficamos em jejum, não conseguimos manter o açúcar do sangue normal.

O açúcar baixo no sangue traz como sintomas: tremores, suor frio, cansaço fácil, sonolência e até convulsão (ataque). O tratamento é a alimentação frequente, com alimentos que mantêm os níveis de açúcar no sangue elevados por mais tempo, como é o caso do amido de milho (Maisena) cru.

Alguns estudos mostraram que podem ocorrer alterações no estado nutricional de pacientes com GSD, como excesso de peso, além de alterações no ossos. Estamos realizando por isso um estudo com o objetivo de avaliar o estado nutricional, através de um aparelho chamado Bioimpedância Elétrica (BIA) em pacientes com diagnóstico de GSD.

Os dados dos pacientes com GSD serão comparados com o de pessoas de mesma idade e sexo sem a doença, como no seu caso. Esses são o que chamamos de controles do estudo.

Serão coletados dados, como por exemplo, idade, peso e estatura. Será realizada a Bioimpedância Elétrica (BIA) que objetiva avaliar a quantidade de gordura, líquido e músculo do corpo. Esse aparelho é composto por 4 eletrodos descartáveis (adesivos que irão auxiliar a

passagem da corrente elétrica) que serão colocados no braço e no pé do paciente e que através de uma corrente elétrica de baixa intensidade e inofensiva pode informar as medidas que estamos estudando. Esse exame é indolor e não invasivo.

Estima-se que para realizar as avaliações serão necessários entre 30 minutos e 1 hora.

## **RISCOS E BENEFÍCIOS**

Não são conhecidos riscos relacionados aos procedimentos do estudo, o que pode ocorrer é você/seu filho(a) sentir-se desconfortável com passagem de baixa corrente elétrica durante a BIA. Os benefícios consistem na realização de uma avaliação nutricional mais detalhada, e que talvez permita a identificação de alguma alteração do seu estado nutricional. Caso isto aconteça, o seu médico será comunicado.

## **DÚVIDAS**

Se você tiver alguma dúvida em relação à pesquisa, deve contatar a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz (Fone: (51) 3359 8011), no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisado HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 7640 ou localmente no segundo andar do HCPA na rua Ramiro Barcelos, 2.350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre / RS, horário de funcionamento, das 8h às 17h, de segunda à sexta

## **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 HCPA. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo (a). Em qualquer caso, você não será penalizado (a).

## **CONFIDENCIALIDADE DAS INFORMAÇÕES**

As informações dessa pesquisa serão mantidas em sigilo, sendo apenas utilizadas de forma científica, e sem identificação do seu nome, em relatos especializados. Caso alguma informação derivada desse estudo for importante a você, todo esforço será realizado para informa-lo.

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 e que não terá custos por participar do mesmo. 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 assinou duas vias deste consentimento, e que uma ficou em seu poder.

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Paciente:** \_\_\_\_\_

**Responsável legal:** \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

## 9.5 ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES ADULTOS – PROJETO 15-0218

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTES ADULTOS)

Caro participante:

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, do projeto: **“Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo”**.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças genéticas, raras individualmente, mas frequentes como grupo. O sistema mais acometido nos EIM é o neurológico, além disso a síndrome metabólica/obesidade tem sido cada vez mais relatadas como uma das complicações associadas ao seu tratamento. Existe uma ampla diferença clínica e laboratorial associada aos EIM, inclusive no que diz respeito à resposta ao tratamento, e a razão para esse achado não é, na maioria dos casos, compreendida. Por fim, o envolvimento do sistema imunológico, que é responsável por defender nosso corpo, não tem sido muito estudado entre os pacientes com EIM. Uma das substâncias que podem ser avaliadas do sistema imunológico são as citocinas (moléculas que são produzidas por células específicas do sistema imunológico e emitem sinais localmente entre células e, assim, tem um efeito em outras células). As citocinas podem ser indutoras da inflamação (pró-inflamatórias) ou combaterem a inflamação (antiinflamatórias). No que diz respeito ao sistema ósseo, também há muitas questões não compreendidas quando se trata de pacientes com EIM. Para auxiliar na compreensão do envolvimento do sistema ósseo nestes pacientes, existem algumas substâncias que podem ser avaliadas, conhecidas como marcadores de *turnover* ósseo (substâncias que demonstram como está a formação e desgaste do osso).

A sua participação é voluntária consistirá na coleta de amostras de fezes, coleta de amostra de sangue, exame de Densitometria Óssea (DXA) e Calorimetria Indireta, todos realizados apenas uma vez.

A coleta de fezes será realizada pelo próprio participante, com auxílio de familiares se necessário, e ocorrerá em suas próprias residências. A coleta para este estudo será semelhante à coleta de fezes feita para exames clínicos de rotina, utilizando um pote coletor. As fezes



serão utilizadas para extrair o material genético (DNA) das bactérias presentes nas fezes, a fim de identificá-las. Também será realizada coleta de uma amostra de sangue por um profissional treinado, para análise dos níveis de citocinas.

O exame de DXA será realizado por um profissional treinado e você precisa seguir as seguintes recomendações para a realização deste exame: Ingerir no mínimo 8 copos de água (2 litros) no dia anterior à realização do exame ou para as crianças o recomendado é ingerir uma quantidade maior do que a de costume e informar o pesquisador no dia da consulta a quantidade de água ingerida; não fazer ginástica ou exercícios vigorosos no dia anterior ao exame; evitar ingerir 24h (1 dia) antes do exame álcool, chá, café, refrigerantes, chocolates e bebidas energéticas que contenham cafeína; retirar jóias, relógio ou outros objetos metálicos no dia da realização do exame; estar em jejum de 12h. Essas orientações serão lembradas a você um dia antes da consulta a qual iremos agendar.

Também será realizada calorimetria indireta, para avaliar o gasto energético basal, ou seja, quanta energia é necessária para o corpo manter as funções vitais. Para a realização deste exame será necessário que você permaneça deitado por aproximadamente 20 minutos com o equipamento.

A pesquisa também prevê coleta de informações clínicas que podem durar até 20 minutos e os participantes ou responsáveis terão liberdade para não responder algum item caso não se sintam à vontade.

O participante ou responsável não precisa pagar nenhum tipo de taxa para participar da pesquisa. Os participantes voluntários da pesquisa não receberão qualquer forma de pagamento pela participação na pesquisa. É garantido o direito de recusar participar do projeto, além do direito de retirar o consentimento para a pesquisa em qualquer momento e de solicitar que todos os dados e amostra sejam apagados e destruídos, sem causar qualquer prejuízo à assistência e aos tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados a você e à sua família no Hospital.

A identidade do participante não será revelada. Esta é uma pesquisa sigilosa e garantido o anonimato dos participantes do projeto, isto significa que somente os pesquisadores responsáveis pela pesquisa terão acesso à identidade dos participantes e comprometem-se a não divulgá-las sem o consentimento destes. Os resultados da pesquisa

serão divulgados em revistas científicas que circulam entre os profissionais que tenham interesse nessa área e sua identidade, assim como a de sua família, não será divulgada nestas publicações.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de fezes são desconforto no momento da coleta. O desconforto associado a esta coleta será minimizado pelo fato de ser realizada na própria residência. Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado. Possível desconforto para responder as perguntas do questionário e gasto de tempo (cerca de 20 minutos) para responder ao questionário. Você tem direito de interromper a participação a qualquer momento.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefícios para você ou o pelo qual você é responsável, mas pode contribuir para um melhor entendimento desta doença e a melhorar, futuramente, o acompanhamento e tratamento dos pacientes com Erros Inatos do Metabolismo.

Em relação aos procedimentos do estudo, você declara que autorizou ao(s) seguinte(s) procedimento (s) (marcar com um X):

- coleta de amostra de fezes para análise de DNA de bactérias
- coleta de 9mL de sangue para análise de citocinas e marcadores de *turnover* ósseo.
- realização de densitometria óssea
- realização de calorimetria indireta
- preenchimento de questionário

Se você permitir, o material coletado que restar após a realização dos exames previstos neste estudo, serão armazenados por cinco anos e poderão ser utilizados, neste período, em estudos aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. Em relação ao armazenamento e utilização de algum material (sangue e fezes) que tenha restado após a realização dos exames previstos neste estudo, você declara que autorizou:

que este material poderá ser armazenado por cinco anos e poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis,

desde que você revise e assine o termo de consentimento de tais estudos futuros. Após cinco anos, este material será obrigatoriamente descartado.

( ) que este material não poderá ser armazenado por cinco anos e não poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. O material coletado deverá ser utilizado somente neste estudo, e o material que sobrar não deverá ser armazenado, sendo obrigatoriamente descartado.

A pesquisadora responsável pelo desenvolvimento do projeto é a profa Ida Vanessa D. Schwartz do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisadora responsável coloca-se a disposição para esclarecer qualquer dúvida referente ao projeto, assim como para fornecer aos participantes acesso às suas informações pessoais do projeto. Em caso de necessidade pode ser feito contato com a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz, pesquisadora responsável no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo fone (51) 3359-8011 ou pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 8304. O horário de atendimento para os contatos acima é de segunda à sexta feira, das 8h às 17h.

**Caso você decida participar deve assinar este documento em duas vias, sendo que uma ficará com você e a outra via ficará com a pesquisadora responsável.**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador Nome: \_\_\_\_\_

Pesquisador Assinatura: \_\_\_\_\_

## 9.5 ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS – PROJETO 15-0218

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PACIENTES MENORES)

Caro responsável:

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, do projeto: **“Metagenoma Microbiótico como fator modificador dos Erros Inatos do Metabolismo”**.

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças genéticas, raras individualmente, mas frequentes como grupo. O sistema mais acometido nos EIM é o neurológico, além disso, a síndrome metabólica/obesidade tem sido cada vez mais relatada como uma das complicações associadas ao seu tratamento. Existe uma ampla diferença clínica e laboratorial associada aos EIM, inclusive no que diz respeito à resposta ao tratamento, e a razão para esse achado não é, na maioria dos casos, compreendida. Por fim, o envolvimento do sistema imunológico, que é responsável por defender nosso corpo, não tem sido muito estudado entre os pacientes com EIM. Uma das substâncias que podem ser avaliadas do sistema imunológico são as citocinas (moléculas que são produzidas por células específicas do sistema imunológico e emitem sinais localmente entre células e, assim, tem um efeito em outras células). As citocinas podem ser indutoras da inflamação (pró-inflamatórias) ou combaterem a inflamação (antiinflamatórias). No que diz respeito ao sistema ósseo, também há muitas questões não compreendidas quando se trata de pacientes com EIM. Para auxiliar na compreensão do envolvimento do sistema ósseo nestes pacientes, existem algumas substâncias que podem ser avaliadas, conhecidas como marcadores de *turnover* ósseo (substâncias que demonstram como está a formação e desgaste do osso).

A sua participação é voluntária consistirá na coleta de amostras de fezes, coleta de amostra de sangue, exame de Densitometria Óssea (DXA) e Calorimetria Indireta, todos realizados apenas uma vez.

A coleta de fezes será realizada pelo próprio participante, com auxílio de familiares se necessário, e ocorrerá em suas próprias residências. A coleta para este estudo será semelhante à coleta de fezes feita para exames clínicos de rotina, utilizando um pote coletor. As fezes

serão utilizadas para extrair o material genético (DNA) das bactérias presentes nas fezes, a fim de identificá-las. Também será realizada coleta de uma amostra de sangue por um profissional treinado, para análise dos níveis de citocinas.

O exame de DXA será realizado por um profissional treinado e seu filho(a) precisa seguir as seguintes recomendações para a realização deste exame: Ingerir no mínimo 8 copos de água (2 litros) no dia anterior à realização do exame ou para as crianças o recomendado é ingerir uma quantidade maior do que a de costume e informar o pesquisador no dia da consulta a quantidade de água ingerida; não fazer ginástica ou exercícios vigorosos no dia anterior ao exame; evitar ingerir 24h (1 dia) antes do exame álcool, chá, café, refrigerantes, chocolates e bebidas energéticas que contenham cafeína; retirar jóias, relógio ou outros objetos metálicos no dia da realização do exame; estar em jejum de 12h. Essas orientações serão lembradas um dia antes da consulta de seu filho(a), a qual iremos agendar.

Também será realizada calorimetria indireta, para avaliar o gasto energético basal, ou seja, quanta energia é necessária para o corpo manter as funções vitais. Para a realização deste exame será necessário seu filho(a) permaneça deitado por aproximadamente 20 minutos com o equipamento.

A pesquisa também prevê coleta de informações clínicas que podem durar até 20 minutos e os participantes ou responsáveis terão liberdade para não responder algum item caso não se sintam à vontade.

O participante ou responsável não precisa pagar nenhum tipo de taxa para participar da pesquisa. Os participantes voluntários da pesquisa não receberão qualquer forma de pagamento pela participação na pesquisa. É garantido o direito de recusar participar do projeto, além do direito de retirar o consentimento para a pesquisa em qualquer momento e de solicitar que todos os dados e amostra sejam apagados e destruídos, sem causar qualquer prejuízo à assistência e aos tratamentos que estiverem sendo, ou vierem a ser, dispensados ao seu filho(a) e à sua família no Hospital.

A identidade do participante não será revelada. Esta é uma pesquisa sigilosa e garantido o anonimato dos participantes do projeto, isto significa que somente os pesquisadores responsáveis pela pesquisa terão acesso à identidade dos participantes e comprometem-se a não divulgá-las sem o consentimento destes. Os resultados da pesquisa

serão divulgados em revistas científicas que circulam entre os profissionais que tenham interesse nessa área e sua identidade, assim como a de sua família, não será divulgada nestas publicações.

Os riscos e desconfortos causados pela coleta de fezes são desconforto no momento da coleta. O desconforto associado a esta coleta será minimizado pelo fato de ser realizada na própria residência. Os riscos e desconfortos causados pela coleta de sangue são semelhantes aos riscos envolvidos na coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina (manchas roxas e dor no local da coleta). O desconforto e os riscos associados a estas avaliações serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado. Possível desconforto para responder as perguntas do questionário e gasto de tempo (cerca de 20 minutos) para responder ao questionário. Você tem direito de interromper a participação de seu filho(a) a qualquer momento.

Cabe salientar que esse estudo talvez não traga benefícios para seu filho (a), mas pode contribuir para um melhor entendimento desta doença e a melhorar, futuramente, o acompanhamento e tratamento dos pacientes com Erros Inatos do Metabolismo.

Em relação aos procedimentos do estudo, você declara que autorizou ao(s) seguinte(s) procedimento (s) (marcar com um X):

- coleta de amostra de fezes para análise de DNA de bactérias
- coleta de 9mL de sangue para análise de citocinas e marcadores de *turnover* ósseo.
- realização de densitometria óssea
- realização de calorimetria indireta
- preenchimento de questionário

Se você permitir, o material coletado que restar após a realização dos exames previstos neste estudo, serão armazenados por cinco anos e poderão ser utilizados, neste período, em estudos aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. Em relação ao armazenamento e utilização de algum material (sangue e fezes) que tenha restado após a realização dos exames previstos neste estudo, você declara que autorizou:

que este material poderá ser armazenado por cinco anos e poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis,

desde que você revise e assine o termo de consentimento de tais estudos futuros. Após cinco anos, este material será obrigatoriamente descartado.

( ) que este material não poderá ser armazenado por cinco anos e não poderá vir a ser utilizado em estudos futuros aprovados eticamente pelos órgãos ou comissões responsáveis. O material coletado deverá ser utilizado somente neste estudo, e o material que sobrar não deverá ser armazenado, sendo obrigatoriamente descartado.

A pesquisadora responsável pelo desenvolvimento do projeto é a profa Ida Vanessa D. Schwartz do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A pesquisadora responsável coloca-se a disposição para esclarecer qualquer dúvida referente ao projeto, assim como para fornecer aos participantes acesso às suas informações pessoais do projeto. Em caso de necessidade pode ser feito contato com a Dra. Ida Vanessa D. Schwartz, pesquisadora responsável no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo fone (51) 3359-8011 ou pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, que aprovou esse projeto, através do telefone (51) 3359 8304. O horário de atendimento para os contatos acima é de segunda à sexta feira, das 8h às 17h.

**Caso você autorize seu filho(a) a participar deve assinar este documento em duas vias, sendo que uma ficará com você e a outra via ficará com a pesquisadora responsável.**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável legal: \_\_\_\_\_

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

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Pesquisador Nome: \_\_\_\_\_

Pesquisador Assinatura: \_\_\_\_\_

9.6 ANEXO 6 – RESUMO PUBLICADO NO ANAIS DO SSIEM, 2015 –  
*NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH  
HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASE TREATED AT HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, BRAZIL*

**JIMD**  
**Journal of Inherited Metabolic Disease**

Volume 38 · Suppl. 1 · September 2015

**SSIEM**  
Les Confluences  
**Lyon, 2015**

**Annual Symposium of the  
Society for the Study of Inborn  
Errors of Metabolism**

Lyon, France  
1–4 September 2015

**ABSTRACTS**

 Springer **SSIEM**

[www.jimd.org](http://www.jimd.org)



P-303

**Nutritional status and body composition of patients with hepatic Glycogen Storage Diseases treated at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil**

Nalin T<sup>1</sup>, Grokoski K C<sup>1</sup>, Dos Santos B B<sup>2</sup>, Perry I D S<sup>3</sup>, Refosco L F<sup>2</sup>, VAIRO F P<sup>2</sup>, Souza C F M<sup>2</sup>, Schwartz I V D<sup>1 2</sup>

<sup>1</sup>Univ Fed do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, <sup>2</sup>Hosp de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, <sup>3</sup>Univ do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brazil

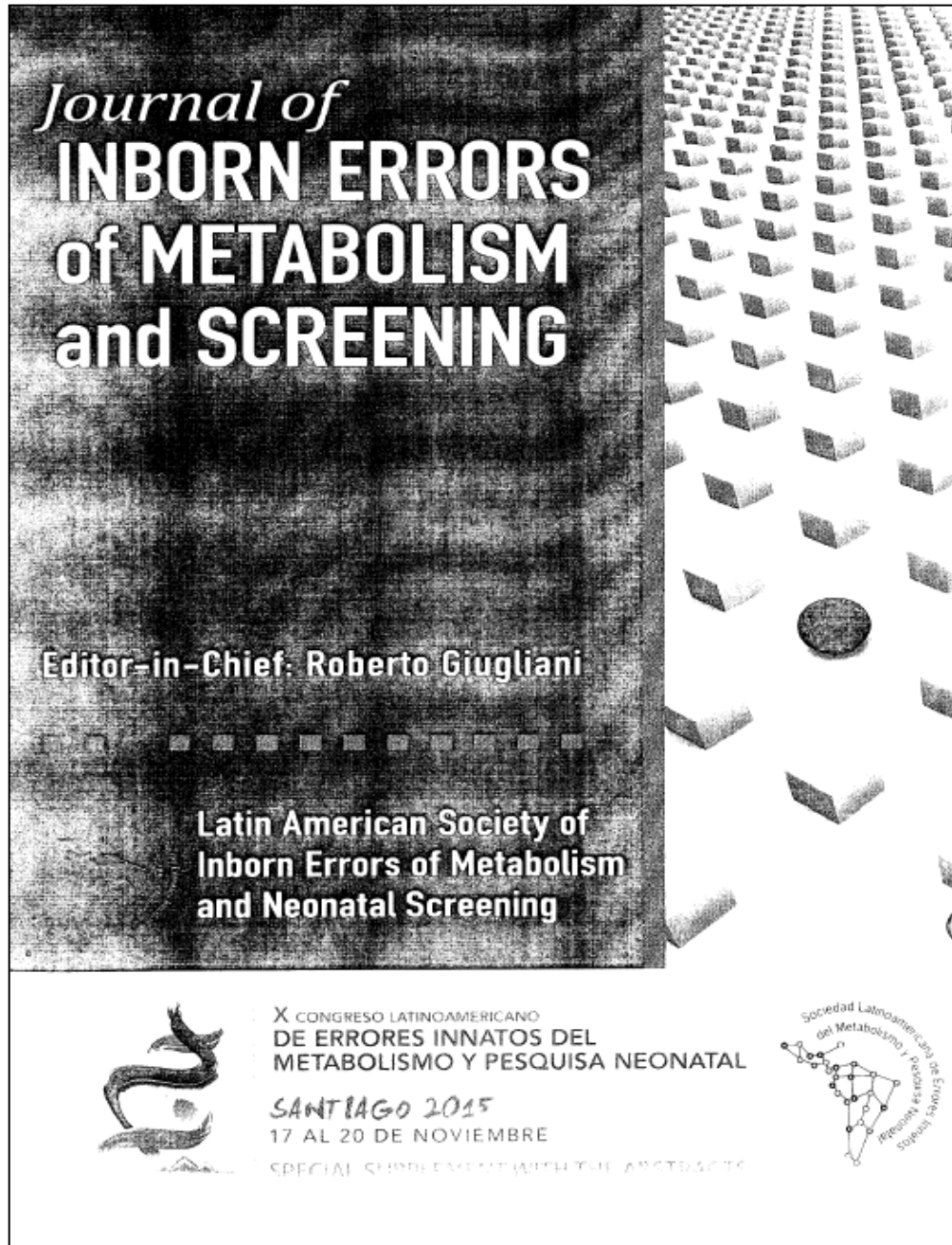
**Objectives:** To evaluate the nutritional status and the body composition of patients with hepatic Glycogen Storage Diseases (GSD) through bioelectrical impedance (BIA).

**Methods:** Thirty-one patients, age mean of  $11 \pm 6$  years (range: 3–32 years), and 31 healthy gender-matched controls, age mean of  $14 \pm 5$  years (range: 4–31 years), were included. Weight and height were verified and body mass index (BMI) was calculated. Body composition data were assessed by performing BIA in both groups.

**Results:** Regarding BMI classification, among patients, nine (29%) were considered eutrophic, eight (26%) overweight and fourteen (45%) obese. In the control group, nineteen (61%) were considered eutrophic, one (3%) low weight, seven (23%) overweight and four (13%) obese. As for body composition, the average fat mass in patients was  $26.6 \pm 8.6\%$ , among the controls this value was  $22.0 \pm 8.1\%$  ( $p=0.037$ ).

**Conclusion:** The results of this study reinforce the literature findings, which indicates that patients with hepatic GSD are frequently overweight. This excess weight also reflected in the fat mass accumulation, which is significantly higher in patients than in healthy controls. These data may be associated with administration of high daily doses of cornstarch, used in the treatment of hepatic GSD. Support: CNPq, FAPERGS.


9.7 ANEXO 7 – RESUMO PUBLICADO NO ANAIS DO SLEIMPN, 2015 –  
*NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION OF PATIENTS WITH  
HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES*

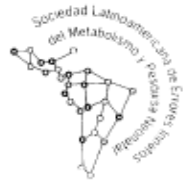


*Journal of*  
**INBORN ERRORS  
of METABOLISM  
and SCREENING**

**Editor-in-Chief: Roberto Giugliani**

**Latin American Society of  
Inborn Errors of Metabolism  
and Neonatal Screening**

 X CONGRESO LATINOAMERICANO  
DE ERRORES INNATOS DEL  
METABOLISMO Y PESQUISA NEONATAL  
**SANTIAGO 2015**  
17 AL 20 DE NOVIEMBRE  
SPECIAL SUPPLEMENT WITH THE ABSTRACTS

 Sociedad Latinoamericana de Errores  
del Metabolismo y Pesquisa Neonatal  
Santiago 2015

## **P062 - Nutritional Status and Body Composition of Patients With Hepatic Glycogen Storage Diseases**

Nalin, T.(1); Bento Dos Santos, B.(1); Castrogrokoski, K.(1); Schweigert Perry, I.(2); Farret Refosco, L.(3); Pinto E Vairo, F.(3); Fishinger Moura De Souza, (3); Doederlein Schwartz, I.(1)

(1): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

(2): Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Brasil

(3): Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

**Background:** The hepatic Glycogen Storage Diseases (GSD) comprise a group of rare inherited diseases caused by abnormalities of the enzymes that regulate the glycogen metabolism. The main treatment consists of the administration of uncooked corn-starch throughout life. The objective of this study is to evaluate the nutritional status and the body composition of patients with hepatic GSD through bioelectrical impedance (BIA). **Materials and methods:** This is a transversal and controlled study, matched by sex. Anthropometric measurements (weight and height) were verified in patients and controls and body mass index (BMI) was calculated. Body composition data were assessed by performing BIA in both groups. **Results:** Thirty-one patients with hepatic GSD were included (type I – 24 patients, type III – 4 patients, type IX – 2 patients, type not defined – 1 patient), mean age of  $11 \pm 6$  years (range: 3-32 years). Also, thirty-one healthy controls were included, mean age of  $14 \pm 5$  years (range: 4 to 31 years). Regarding BMI classification, among patients, nine (29%) were considered eutrophic, eight (26%) overweight and fourteen (45%) obese. In the control group, nineteen (61%) were considered eutrophic, one (3%) with low weight, seven (23%) overweight and four (13%) obese. As for body composition, the average fat mass in patients was  $26.6 \pm 8.6\%$ , among the controls this value was  $22.0 \pm 8.1\%$  ( $p=0.037$ ). **Conclusion:** The results of this study reinforce the literature findings, which indicate that patients with hepatic GSD are frequently overweight. This excess weight also reflected in the fat mass accumulation, which is significantly higher in patients than in healthy controls. These data may be associated with administration of high daily doses of corn-starch, used in the treatment of hepatic GSD. Support: CNPq, FAPERGS.

## 9.8 ANEXO 8 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO “NUTRITIONAL STATUS AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH HEPATIC GLYCOGEN STORAGE DISEASES TREATED WITH UNCOOKED CORNSTARCH – A CONTROLLED STUDY”

Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening IEM-17-0012



Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening <onbehalfof+jiems+jiems.org@manuscriptcentral.com>



Responder | v

Ontem, 23:57

Você v

Você encaminhou esta mensagem em 17/04/2017 23:59

17-Apr-2017

Dear Miss dos Santos:

Your manuscript entitled "Nutritional status and body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases treated with uncooked cornstarch – a controlled study" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.

Your manuscript ID is IEM-17-0012.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/iem> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/iem>.

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.

Sincerely,

Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening Editorial Office