



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Glicogenose tipo 1: terapia nutricional.

Gervanilson da Silva de Jesus Oliveira

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde, SIBI - UFBA.

O48	Oliveira, Gervanilson da Silva de Jesus Glicogenose tipo 1: terapia nutricional revisão de literatura/ Gervanilson da Silva de Jesus Oliveira – Salvador, 2012. 35 f. Orientadora: Prof ^a . Dr ^a Luciana Mattos Barros Oliveira Monografia (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012. 1. Nutrição 2. Terapia. 3. Glicogenose.. I. Oliveira, Luciana Mattos Barros. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título. CDU 612.39
-----	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Glicogenose tipo 1: terapia nutricional

Gervanilson da Silva de Jesus Oliveira

Professora-orientadora: Luciana Mattos Barros Oliveira

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Monografia: **Glicogenose tipo 1: terapia nutricional.**

Gervanilson da Silva de Jesus Oliveira
Professora-orientadora: Luciana Mattos Barros Oliveira

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Luciana Mattos Barros Oliveira (Presidente), Professora Adjunta do Departamento de Biorregulação do Instituto de ciências da Saúde (ICS) – UFBA.
- Maria Auxiliadora Santos Haanwinckel, Professora do ICS-UFBA nutróloga.
- Maria Betânia Pereira Toralles, Médica do C-HUPES, Endocrinologista.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:
Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Biorregulação do Instituto de ciências da Saúde (ICS) UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia

*Com toda gratidão, a Deus,
a meus pais,
Gervasio Gonçalves e Terezinha Oliveira
e a minha esposa
Tamires Magalhães.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tem me abençoado a cada dia, guiando meus passos e me ensinando como proceder em cada situação.

A meus pais, Gervasio Gonçalves e Terezinha Oliveira, pelo apoio incondicional, amor e atenção, a minha esposa Tamires Magalhães pelo apoio, amor, compreensão e as palavras de incentivo e as minhas irmãs Gersimeire e Tamares e agregados pelo carinho e ajuda em todos os momentos.

À professora Dra. Luciana Mattos Barros Oliveira pela orientação, amizade, presença e atenção.

Aos amigos do P-8 e colegas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a construção deste trabalho.

Um forte abraço,
Gervanilson Oliveira.

“Ora, ao Rei dos séculos, imortal, invisível, ao único Deus sábio, seja honra e glória para todo o sempre. Amém”.

(1 Timóteo 1:17).

RESUMO

Trata-se de uma revisão de literatura, que visa discutir as terapias nutricionais atualmente indicadas em pacientes com Doença de Armazenamento do Glicogênio tipo I. Verificaram-se na literatura que o amido de milho cru e a suplementação da dieta com triglicerídeo de cadeia média são ótimas terapias para controle metabólico, mas não previne complicações. Os estudos mostraram o desenvolvimento de novas formas de terapias nutricionais a fim de prolongar a normoglicemia e diminuir a frequência de refeições. Conclui-se que a terapia nutricional atual tem melhorado a sobrevida dos pacientes acometidos com a doença do armazenamento do glicogênio tipo I.

Palavras-chave: Glicogenose 1, Doença do Armazenamento do Glicogênio, terapia, nutricional.

ABSTRACT

This is a literature review, to discuss nutritional therapies currently indicated in patients with Glycogen Storage Disease Type I. There are in the literature corn starch and raw dietary supplementation with medium chain triglycerides are optimal therapy for metabolic control, but does not prevent complications. Studies have shown the development of new forms of nutritional therapies in order to prolong normoglycemia and decrease the frequency of meals. We conclude that the current nutritional therapy has improved the survival of patients affected with glycogen storage disease type I.

Keywords: Glycogen 1, Glycogen Storage Disease, therapy, nutrition.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo do glicogênio	13
Figura 2: Defeito no ciclo da glicogenose	15
Figura 3: Defeito no ciclo da glicogenose 1	15
Figura 4: Foto de um paciente com glicogenose tipo 1	17

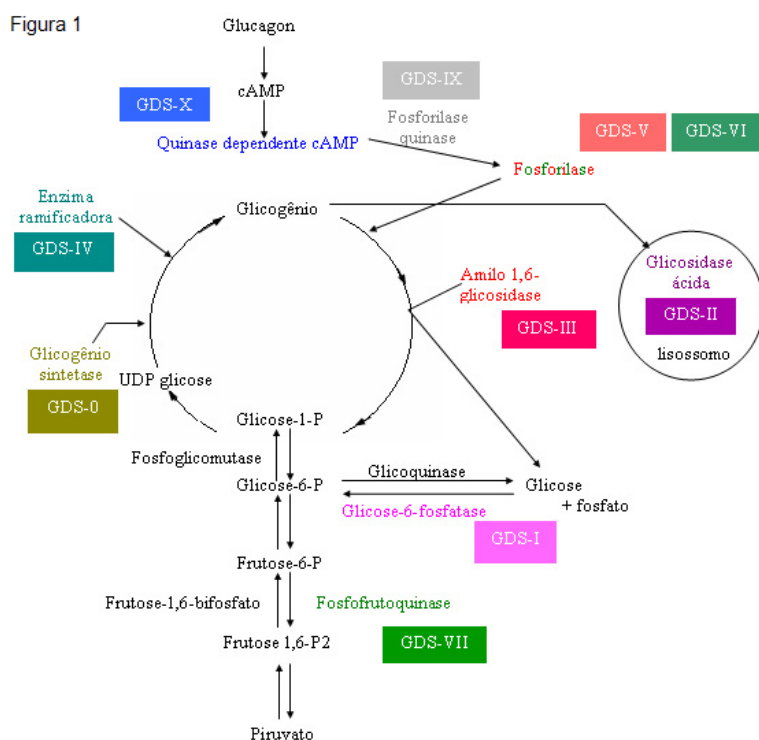
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
4 TERAPIA NUTRICIONAL	20
4.1. Amido de milho cru	23
4.2. Suplementação com triglicerídeos de cadeia média	29
5 CONCLUSÃO	31
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

Glicogenoses são patologias que são consequências do erro hereditário do metabolismo do glicogênio seja na concentração intracelular e/ou estrutura da molécula nos diversos tecidos onde ocorre depósito de glicogênio.

O glicogênio é um polissacarídeo presente em todas as células animais, sendo particularmente abundante no fígado e nos músculos. O glicogênio sofre despolimerização e fosforilação, e após uma série de reações é gerado uma glicose-6-fosfato que necessita ser desfosforilada à forma livre para que possa atravessar a membrana celular. Essa reação é catalisada pela G6Pase, ausente no músculo, porém presente nos hepatócitos e em menor extensão nas células renais, e que permite que essas células possam fornecer a glicose ao resto do organismo durante o jejum. Os defeitos neste complexo enzimático (Figura 1) levam a acúmulo de glicogênio no fígado, nos rins e na mucosa intestinal.



A glicogenose tipo I, também chamada de doença de armazenamento do glicogênio tipo I (DAG I) ou Doença de Von Gierke, é uma doença rara, autossômica recessiva, ocorrendo aproximadamente em um a cada 100.000 nascidos vivos, causada por defeitos do complexo glicose-6-fosfatase (G6Pase) (YANG et al., 1999; CHEN, 2001).

A glicogenose tipo I é subdividido em Ia, a forma mais prevalente, IaSP, Ib, Ic e Id. Essa subdivisão refere-se em que parte do complexo enzimático está o defeito (Tabela 1). Os tipos mais comuns são Ia (em maior proporção) e Ib.

Tabela 1 – Classificação das glicogenoses tipo 1			
Tipo	Nome alternativo	Tecidos	Enzima
Ia	D. von Gierke	Fígado, músculos e intestino	glicose-6-fosfatase
IaSP		Idem	Subunidade catalítica SP
Ib		Idem	translocase 1
Ic		Idem	translocase 2
Id		Idem	translocase 3

As manifestações clínicas da doença são o resultado da produção inadequada de glicose (Figura 2 e 3). A G6Pase participa na glicogenólise, na gliconeogénese e na conversão de galactose e frutose em glicose.

Nos doentes com déficit de G6Pase, os hepatócitos e as células renais não conseguem converter o glicogênio e os substratos da gliconeogénese (aminoácidos, lactato, etc.) em glicose no jejum (mesmo curto; 2-5 horas) que provoca hipoglicemia grave. A hipoglicemia pode provocar convulsões, lesão cerebral e morte.

Figura 2

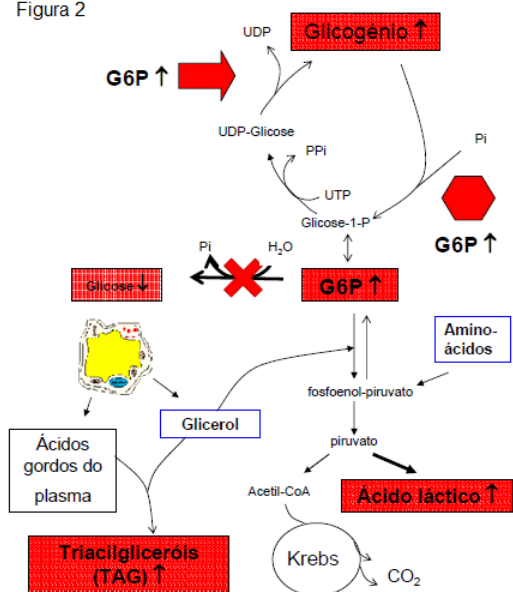
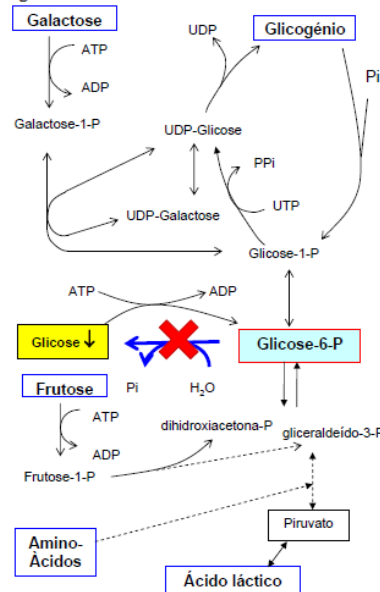


Figura 3



Os pacientes apresentam também alterações bioquímicas secundárias como hiperuricemia, hiperlipidemia e hiperlactatemia.

A hiperlactatemia é decorrente da não utilização do lactato na gliconeogênese.

A hiperuricemia resulta da diminuição da excreção de urato pelo rim (devido competição com ácido láctico) e do aumento na produção de ácido úrico.

Em jejum, a fonte de ácidos graxos e glicerol (na síntese de TAG) é a lipólise no tecido adiposo que é acelerada, durante a hipoglicemia como consequência da diminuição da concentração plasmática da insulina (Figura 2). A hiperlipidemia é caracterizada por aumento da concentração plasmática de triglicerídeos, que podem chegar a valores de 4.000-6.000 mg/dl e LDL elevado associado a HDL diminuído. Apesar desse perfil lipídico não foram encontrados maior risco cardiovascular nesses pacientes. (LEE et al., 1994).

Os pacientes não tratados têm um abdômen protuberante devido à hepatomegalia (armazenamento de glicogênio e gordura, em maior grau) (Figura 4),

baixa estatura, obesidade troncular e tendência ao sangramento devido à disfunção plaquetária (WOLFSDORF et al., 1997; FERNANDES, 2000).

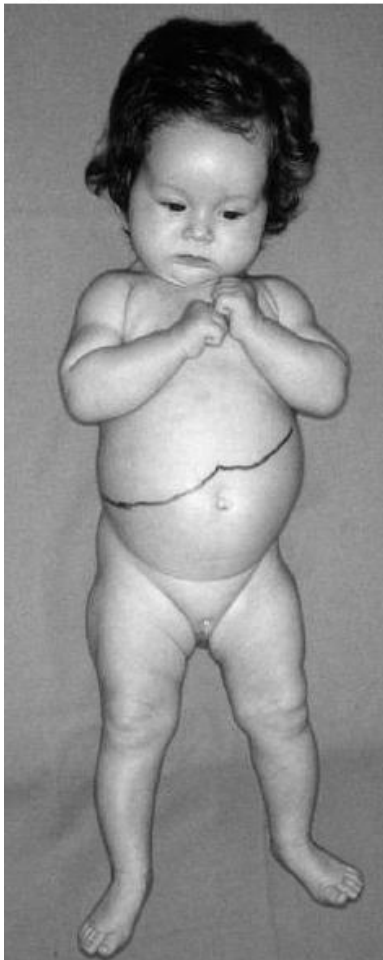
As complicações em longo prazo incluem doença renal, gota, osteoporose, hipertensão pulmonar e adenomas hepatocelulares, que podem sofrer transformação maligna.

Os pacientes com DAG I podem ser divididos em dois fenótipos clínicos: pacientes com DAG Ia tem achados 'clássicos' como os listados acima, enquanto que aqueles com 'DAG I não a' (p. ex DAG Ib) tem, além dos achados clínicos acima, infecções bacterianas recorrentes e doença inflamatória intestinal (DII) associadas à neutropenia e disfunção de neutrófilos (VISSER et al., 2000).

A pesquisa de mutação em biópsias de fígado é o padrão-ouro para diagnóstico da DAGI, porém testes menos invasivos podem ser utilizados no diagnóstico desta doença, como por exemplo o teste de glucagon. Em indivíduos saudáveis, o glucagon causa hiperglicemia por estimular a glicogenólise e a gliconeogênese, e, assim, o aumento insuficiente de glicose no plasma após a injeção de glucagon é usado como teste de diagnóstico não invasivo, capaz de detectar a produção diminuída de glicose hepática nestes pacientes (SPRANGERS et al., 2000).

Novas formas de terapias dietéticas vêm sendo propostas, nos últimos anos, como alternativas para alimentações frequentes ricas em carboidratos e gotejamento gástrico contínuo noturno. Amido de milho cru modificado, triglicerídeos de cadeia média e óleo de peixe são possibilidades que vêm se estudando para substituir ou complementar a dieta de pacientes que têm DAG I, visando um melhor controle metabólico da doença.

Figura 4



2. OBJETIVOS

Neste estudo, o objetivo é realizar uma revisão da literatura especializada sobre as terapias nutricionais na Glicogenose tipo I, para melhor controle metabólico, melhora na qualidade de vida e acompanhamento da doença.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Uma pesquisa bibliográfica foi realizada através do banco de dados do Pubmed, CAPES e Scielo, usando como palavras - chave “doença de armazenamento do glicogênio tipo I (glycogen storage disease type I)”, "Von Gierke disease", "Glycogen Storage Disease Type I/therapy". Essas palavras foram cruzadas nas suas possíveis combinações. Os textos selecionados encontravam-se na forma de artigos de revisão, estudos clínicos, metanálises, revisões de prontuários, relatos de caso, monografias ou dissertações. Os textos deveriam ser escritos em inglês, português ou espanhol e relacionados ao tema estudado.

4. TERAPIA NUTRICIONAL

Ao longo dos últimos 50 anos, a compreensão das bases bioquímicas da doença do armazenamento de glicogênio tipo I (DAG I) tem levado a sobrevida e resultados de saúde muito melhores aos indivíduos acometidos dessa doença, mas o manejo da doença ainda gira em torno de um regime dietético extremamente intensivo (BHATTACHARYA, 2011).

A abordagem dietética na DAG I pode ser dividida historicamente em três fases, que refletem a experiência e o conhecimento progressivos da doença.

Na primeira metade do século foi proposto o emprego de refeições frequentes com alimentos contendo glicose de hora em hora. Muitos pacientes não sobreviviam ou, na adolescência, tinham importante déficit de crescimento (MOSES, 1990; SIDBURY et al., 1986).

O maior avanço se deu há 27 anos com a infusão contínua nasogástrica noturna (ICNG) de dieta elementar, introduzida por Greene e colegas (GREENE et al., 1976). Cerca de sete anos depois, Chen e colegas relataram seus estudos com uso de carboidrato cru, tal como o amido de milho, que prolonga a normoglicemia no período pós-prandial (CHEN et al., 1984; REIS et al., 1999).

A terapia atual está focada na correção de alterações bioquímicas, tais como melhoria das concentrações plasmáticas de lactato, ácido úrico, triglicerídeos, colesterol e, principalmente, através da manutenção de normoglicemia (glicemia > 70 mg/dL) durante todo o dia e noite, o que impedirá a ativação de respostas contra-regulatórias.

O esquema terapêutico adotado é variável e depende da idade do doente. Em lactentes são necessários um aporte de glicose de 8-9mg/kg/min (devem-se

monitorar os níveis de glicemia para se ajustar as necessidades de cada paciente). Deve ser administrado durante o dia a cada 2-3 horas. Durante a noite continua-se a cada 2-3 horas sem descanso ou através de alimentação enteral.

Alguns autores recomendam utilizar fórmula isenta de lactose e sacarose já que exacerbam a hiperlactatemia, porém outros autores não estão de acordo com essa posição. Se o aporte de carboidratos da formula não conseguiu manter os níveis adequados de glicemia pode-se enriquecer esta com polímeros de glicose segundo a necessidade de cada paciente.

A partir dos quatro meses deve-se iniciar uma alimentação complementar com os amidos pré-cozidos e aumentar gradualmente até 6% da concentração da fórmula, com o objetivo de promover. A diversificação da dieta no primeiro ano deve seguir a mesma sequência cronológica, em geral, de um lactente normal. A frequência de alimentação pode diminuir a intervalos de três horas durante o dia e quatro horas durante a noite na idade de 6-12 meses se o paciente tolera.

A dieta nos pré-escolares e nas crianças maiores deve ser feita através da administração de glicose gradualmente diminuída de 5-7mg/kg/min durante o dia e 5mg/kg/min durante a noite, pois as necessidades energéticas durante a noite são menores. Deve-se ajustar bem as necessidades de glicose, pois um excesso na sua administração os fazem ficar vulneráveis a hipoglicemia, por outro lado uma administração insuficiente pode dar lugar a hiperlactacidemia intensa e retardo do crescimento. Um aumento na concentração de lactato de até 5-6mmol/L é aceitável.

A dieta deve ter uma distribuição energética da seguinte maneira 60-70% de carboidratos, 10-15% de proteínas e o resto, uns 20-30% de gordura. Recomenda-se o uso de comidas ricas em carboidratos complexos de absorção lenta ou semilenta como o arroz, a aveia, legumes, etc., e limitar a sacarose, frutose e lactose

(consumo de leite que não exceda 0,5L ao dia). Sendo que a dieta limite as fontes de cálcio, ácido ascórbico e outros micronutrientes é necessário iniciar suplementação de vitaminas e minerais para alcançar um adequado crescimento e desenvolvimento.

A terapia nutricional, que consiste de infusão contínua de glicose através da nutrição parenteral total e/ou de nutrição enteral, é indicada quando a alimentação oral não é viável. Como exemplo de situação em que haver necessidade deste tipo de terapia nutricional, podemos citar os quadros de infecções de orofaringe em crianças com DAG tipo Ib, que apresentam diminuição da ingestão alimentar e com isso, alto risco de hipoglicemia.

Para manter a normoglicemia em recém-nascidos e lactentes, são utilizados alimentos oferecidos frequentemente durante o dia, combinados com infusão noturna de dextrose ou de fórmula contendo glicose. (STANLEY et al.,1981; YUDKOFF et al.,1984; WOLFSDORF et al.,1990).

4.1. AMIDO DE MILHO CRU

Em 1984, o amido de milho cru foi considerado a terapia mais eficaz para a manutenção da concentração de glicose no sangue no intervalo adequado (CHEN et al., 1984).

Alimentação contínua nasogástrica noturna (ACNN) tem sido a escolha de terapia para pacientes com DAG I por muitos anos, mas requer monitorização da infusão durante a noite, é caro, e não é bem aceito por muitos pacientes. A utilização de amido de milho é um tratamento alternativo em crianças e adultos com DAG I e é uma ótima opção para adultos com DAG tipo I. Amido é uma mistura de amilase e amilopectina, em que o conteúdo de amilase é entre 20 % e 30%. Amido de milho cozido se comporta como um carboidrato rápido e resulta em um aumento acentuado da concentração plasmática de glicose, seguido por uma queda rápida da mesma para hipoglicemia dentro de 3 a 5 horas. Amido de milho cru se comporta como um carboidrato lento, o que libera lentamente glicose sob a atividade hidrolítica da amilase pancreática e fornece glicose exógena suficiente por muitas horas (PEMBERTON et al., 1988; WOLFSDORF et al., 1992).

A dosagem ótima de amido de milho cru é de 1,6-2,5 g/kg, inicialmente a cada 3-4 h e, eventualmente, a cada 6 horas (CHEN et al., 1984). Estas doses produzem uma concentração plasmática de glicose relativamente normal (> 70 mg/dL). Um argumento contra o uso da terapia de amido de milho em crianças pequenas é que a atividade da amilase pancreática é necessária para a digestão de amido de milho cru, e a atividade desta enzima é baixa em crianças pequenas, não atingindo as concentrações dos adultos até 2 a 4 anos de idade, mas alguns estudos

(LEE et al., 1996) mostram que ele pode ser usado em lactentes e crianças pequenas.

Embora o amido de milho cru tenha melhorado dramaticamente a qualidade de vida dos pacientes com DAG I, esta terapia tem duração limitada de ação. Um estudo sugeriu que a terapia de amido de milho cru só previne a hipoglicemia por um tempo médio de 4,25 h em crianças (WEINSTEIN et al., 2002). Devido a essa limitação de tempo, todas as crianças devem despertar no meio da noite para nova ingestão do amido de milho cru, já que a administração retardada da terapia pode estar associada com o desenvolvimento de hipoglicemia, convulsões e lesão neurológica. Mesmo os pacientes adultos ainda necessitam de terapia a cada 4-6 h, e a terapia durante a noite é necessária em > 90% dos pacientes para conseguir o controle metabólico ideal (WOLFSDORF et al., 1997; WEINSTEIN et al., 2002).

Apesar da capacidade comprovada do amido de milho cru para promover o crescimento normal, se macronutrientes e micronutrientes são fornecidos, a terapia dietética não impede todas as complicações a longo prazo de DAG Ia.

Os benefícios e limitações da terapia dietética são (KOEBERL et al., 2009):

- Na ausência de tratamento adequado, os pacientes com DAG I desenvolvem hipoglicemia aguda dentro de 2-4 horas após uma refeição. Os sintomas agudos incluem irritabilidade, sudorese e fome.
- A alimentação contínua por sonda intragástrica inicialmente prolonga a sobrevivência de pacientes com DAG I durante a infância.
- Posteriormente, a administração intermitente de amido de milho cru substitui a alimentação contínua por sonda para todos, exceto os pacientes mais jovens.
- Embora a ingestão de amido de milho intermitente tenha sido benéfica em termos de melhora da função renal, na manutenção de crescimento mais próximo da

normalidade e melhora da sobrevida, a intolerância ao amido de milho e a necessidade de administração frequente dificultam a permanência dos pacientes nesta terapia dietética.

- Recentemente, os produtos de amido de milho modificados têm melhorado a tolerância da terapia dietética e a prevenção de hipoglicemia em DAG I.

- Em última análise, a terapia dietética é limitada pelo risco de vida por hipoglicemia, se o tratamento é interrompido, até mesmo por algumas horas.

Embora a terapia de amido de milho atual tenha facilitado o manejo diário da DAG I e melhorado consideravelmente a qualidade de vida desses pacientes em relação há 25 anos, a duração limitada de ação da preparação de amido de milho usado atualmente demonstra a necessidade de encontrar uma substância aperfeiçoada que permita diminuir as tomadas ao longo do dia e da noite.

O alimento ideal para DAG I deveria ser capaz de manter concentrações de glicose no sangue estáveis com uma duração de oito horas e ter baixo índice glicêmico (IG), isto é, evitaria o rápido desenvolvimento de altas concentrações de glicose e secreção de insulina subsequente. O IG baixo é uma característica necessária de alimento ideal porque altas concentrações plasmáticas de insulina não só aumentam o risco de hipoglicemia, mas também impedem o acúmulo de combustíveis alternativos para o cérebro (lactato e cetonas), caso ocorra hipoglicemia (WOLFSDORF et al., 1990; JENKINS et al., 1998).

Além disso, o alimento ideal não deve resultar na liberação excessiva de material não digerido ao cólon, o que poderia causar cólicas abdominais e flatulência (SMIT et al., 1988). O volume de alimentos não deve ser excessivamente grande para administrar como uma refeição. O tempo de preparação, armazenamento e os custos são considerações importantes no alimento ideal.

Recentemente, cientistas do laboratório de pesquisa de amido com base em Glasgow Caledonian University (Glycologic Ltd, Glasgow, Reino Unido; patente internacional WO2005044284) desenvolveu um processamento térmico de umidade controlado de um amido de milho contendo alta amilopectina (BHATTACHARYA et al., 2007), que é de mais fácil digestão por enzimas intestinais do que outras formas de amido. As investigações iniciais realizadas na Inglaterra mostraram que o amido de milho experimental melhoraria a manutenção das concentrações de glicose em 20 pacientes com DAG I durante o dia. O estudo foi limitado, no entanto, por diversas variáveis de confusão incluindo a duração de jejum, e estratégias variáveis de tratamento ao longo do dia (BHATTACHARYA et al., 2007).

Collins e colegas estudaram as taxas de produção endógena de glicose em adultos e crianças com DAG I, e encontraram que a produção endógena em adultos foi variável, tanto entre indivíduos, quanto em o mesmo indivíduo (COLLINS et al., 1990). Em alguns casos, a produção de glicose era a mesma de voluntários saudáveis.

Também, tem sido postulado que a presença de uma hidrolase de Glicose-6-Fosfato e uma fosfatase independente tornam adultos menos sensíveis à hipoglicemia (SHIEH et al., 2003; GHOSH et al., 2005). Portanto, recomendações alimentares, baseadas principalmente em estudos em crianças, podem constituir excesso de tratamento em adultos. É provável, também, que o uso em excesso de produtos de alto IG neste grupo irá resultar na resistência à insulina ao longo dos anos, levando a proteção parcial contra a hipoglicemia, mas, também a aumento da incidência de outras morbidades. É provável que os amidos desenvolvidos mais recentemente com IG diminuído irão reduzir a tendência à hiper-insulinemia e

prevenir a hipoglicemia durante o período noturno (BHATTACHARYA et al., 2007; CORREIA et al., 2008).

O perfil metabólico dos pacientes é determinado pela totalidade da dieta e pode ser muito difícil de ajustar a terapia conseqüentemente. Em dieta isoenergética com ingestão calórica total de referência, a ingestão rica em carboidratos pode comprometer outros macro e micro-nutrientes.

A qualidade dos macronutrientes como o IG dos carboidratos, o tipo de glicosídeo e a proporção de triglicerídeos de cadeia média e ácidos graxos essenciais também têm influência sobre o controle metabólico de indivíduo a longo prazo com potenciais correlações clínicas. Esses fatores bem como as diferentes exigências entre os indivíduos e em um mesmo indivíduo à medida que envelhecem significam que o manejo da DAG I é particularmente preocupante. Revisão clínica e dietética regular é fundamental, avaliando como os pacientes crescem garantindo adequada, mas não excessiva ingestão de carboidratos de baixo índice glicêmico.

Complicações em longo prazo incluem falha no crescimento, gota, hipertensão pulmonar, disfunção renal com risco de insuficiência renal, osteoporose e adenomas que podem degenerar em carcinoma hepatocelular (CHC) (CHEN, 2001; FRANCO et al., 2005). Assim, DAG Ia continua a ser um transtorno grave, multissistêmico que resulta em morbidade e mortalidade significativas. Um subtipo causado por um defeito no transporte de glicose-6-fosfato (DAG Ib) tem semelhantes complicações a longo prazo, no entanto, as descobertas adicionais de infecções recorrentes e doença inflamatória intestinal são causadas por neutropenia nestes pacientes.

A ansiedade constante sobre como evitar a hipoglicemia e a necessidade de interromper o sono para receber terapia de uma a três vezes por noite são

profundamente prejudiciais para estes pacientes e suas famílias. O esforço é desgastante, e a fadiga resultante afeta o trabalho e a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Além disso, a exaustão de acordar todas as noites, eventualmente, leva à administração de uma dose atrasada de amido de milho, o que coloca as crianças com DAG la em extremo risco de hipoglicemia.

4.2. SUPLEMENTAÇÃO COM TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA

Antes de 2006, a terapia para as doenças de armazenamento de glicogênio consistia principalmente de intervenções dietéticas. Apesar de melhora da sobrevivência e crescimento, as complicações a longo prazo de DAG tipo I não responderam à terapia dietética com amido de milho cru ou alimentação gástrica contínua (KOEBERL et al. 2007).

O controle metabólico é julgado pelo crescimento como um parâmetro clínico por um lado, e concentrações plasmáticas de glicose, lactato, triglicerídeos e de ácido úrico como parâmetros bioquímicos, por outro lado.

DAS e col. estudaram o efeito da suplementação de TCM em três pacientes com DAG I e demonstraram que a suplementação com TCM afetou benéficamente o controle metabólico em pacientes com DAG I. Suplementação com TCM levou à diminuição das concentrações plasmáticas de triglicerídeos, lactato e de ácido úrico no sangue de pacientes com DAG I, reduziu a quantidade de carboidratos e de calorias necessárias para manter a homeostase da glicose e conduziu a uma melhoria no crescimento. A dieta 'clássica' em DAG (porções de alimentos frequentes ricos em carboidratos de liberação lenta) deve ser complementada com o TCM, a fim de conseguir uma melhor estabilidade metabólica e reduzir a ingestão calórica. O crescimento pode ser melhorado em pacientes pediátricos com DAG I por uma dieta enriquecida com TCM. Sendo assim, os autores recomendam o uso de TCM como parte da terapia em DAG tipo I (DAS et al., 2010).

O regime com TCM se mostrou seguro o que se reflete nos sintomas clínicos e parâmetros laboratoriais. Impalatabilidade de gorduras TCM resultou em adesão

temporariamente fraca em alguns pacientes no início da intervenção dietética, mas que melhorou consideravelmente durante o seguimento de acordo com protocolos dietéticos. A ingestão de TCM foi menor no paciente adulto após o ajuste para o peso corporal. A ingestão calórica total foi reduzida em ambos os pacientes pediátricos mostrando maior eficiência do metabolismo energético com o TCM como substrato. Similarmente, a quantidade de carboidratos necessários para manter a normoglicemia foi menor quando o TCM foi dado. No entanto, a interpretação de redução de carboidratos e demanda energética para manter a normoglicemia com a dieta TCM é difícil, pois os requisitos diminuem com a idade. As mudanças mais impressionantes no controle metabólico pode ser observadas em pacientes mais jovens. As concentrações plasmáticas de ácido úrico caíram de forma consistente em todos os pacientes após intervenção dietética. As concentrações séricas de triglicérides só diminuíram significativamente nos pacientes mais jovens. Foi recentemente demonstrado que as concentrações séricas de triglicerídeos elevados em pacientes DAG 1a não são apenas o resultado da produção de triglicerídeos aumentada, mas também são causados pela depuração diminuída de triglicerídeo pela lipoproteína. Este efeito pode ser determinado pela idade e não é, provavelmente, influenciado pela dieta TCM (BANDSMA, et al., 2008). Um parâmetro clínico para o controle metabólico em crianças é o crescimento. Houve um crescimento da estatura sustentado nos pacientes pediátricos sob o regime de TCM.

5. CONCLUSÃO

A Doença do Armazenamento do Glicogênio tipo I é uma importante causa de hipoglicemia neonatal e na vida adulta, apesar de ser uma doença rara, necessitando de um diagnóstico precoce e tratamento imediato para se evitar o desenvolvimento de complicações metabólicas agudas e a necessidade de novas formas de dieta que prolonguem a euglicemia.

As terapias nutricionais com amido de milho cru modificado e suplementação com triglicérides de cadeia média têm mostrado resultados melhores do que a terapia com o amido de milho cru isolado no controle metabólico e isto se reflete na melhora dos padrões bioquímicos de controle da DAG I.

6. REFERÊNCIAS

Chen YT (2001) Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, 8th edn. McGraw-Hill, New York, pp 1521–1551.

Yang CJ, Mansfield BC Genética molecular do tipo 1 doenças de depósito de glicogênio. **Trends Endocrinol Metab** 10: 104-113, 1999.

Fernandes J, Smit GPA (2000) The glycogen storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den (eds) **Inborn metabolic diseases**, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 85–101.

Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses SW, Ullrich K, Smit GPA (2000) Neutropenia, neutrophil dysfunction and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. Results of the European study on glycogen storage disease type I. **J Pediatr** 137: 187–191

Sprangers F, Wijburg FA, Romijn JA, Ackermans MT, Hoekstra JH, Heymans HSA, Sauerwein HP. Subnormal response of plasma glucose concentration to glucagon despite adequate glycogenolysis: the importance of kinetic measurements. **Eur J Pediatr** 160: 185–188, 2001.

Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1990; 11:155-74.

Sidbury JB, Chen Y-T, Roe CR. The role of raw starches in the treatment of type I glycogenosis. **Arch Intern Med** 1986; 146:370-74.

Greene HL, Slonim AE, O'Neill JA, Burr IM. Continuous nocturnal intragastric feeding for the management of type I glycogen storage disease. **N Engl J Med** 1976;294:423-25.

Chen Y-T, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. **N Engl J Med** 1984; 310:171-75.

Stanley CA, Mills JL, Baker L. Intragastric feeding in type I glycogen storage disease: factors affecting the control of lactic acidemia. **Pediatr Res** 1981;15:1504–8.

Yudkoff M, Nissim I, Stanley C, Baker L, Segal S. Glycogen storage disease: effects of glucose infusions on [15N]glycine kinetics and nitrogen metabolism. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1984;3:81– 8.

Wolfsdorf JI, Keller RJ, Landy H, Crigler JF Jr. Glucose therapy for glycogenosis type 1 in infants: comparison of intermittent uncooked cornstarch and continuous overnight glucose feedings. **J Pediatr** 1990; 117:384 –91.

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):S35-9.

Wolfsdorf JI, Crigler JF Jr. Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I glycogen storage disease. **Am J Clin Nutr** 1997;65:1507-11.

Wolfsdorf JI, Ehrlich S, Landy HS, Crigler JF Jr. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. **Am J Clin Nutr** 1992;56:587–92.

Koeberl DD, Kishnani PS, Bali D, Chen YT. Emerging therapies for glycogen storage disease type I. **Trends Endocrinol Metab.** 2009 Jul;20(5):252-8.

Wolfsdorf JI, Plotkin RA, Laffel LM, Crigler JF Jr. Continuous glucose for treatment of patients with type 1 glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. **Am J Clin Nutr** 1990;52:1043–50.

Jenkins DJ, Vuksan V, Kendall CW, et al. Physiological effects of resistant starches on fecal bulk, short chain fatty acids, blood lipids and glycemic index. **J Am Coll Nutr** 1998;17:609–16.

Smit GP, Ververs MT, Belderok B, Van Rijn M, Berger R, Fernandes J. Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenosis caused by glucose-6-phosphatase deficiency. **Am J Clin Nutr** 1988;48:95–7.

Bhattacharya K, Orton RC, Qi H, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. **J Inherit Metab Dis** 2007;30:350–7.

Das AM, Lücke T, Meyer U, Hartmann H, Illsinger S. Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. **Ann Nutr Metab.** 2010;56(3):225.

Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, Rake JP, Boer T, Smit GP, Reijngoud DJ, Kuipers F: Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. **Pediatr Res** 2008; 63:702–707.

Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. **J Inherit Metab Dis** (2007) 30:350–357.

Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. **J Inherit Metab Dis** (2011) 34:621–629

Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: Treatment updates. **J Inherit Metab Dis**. 2007 April ; 30(2): 159–164.

Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, et al. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. **Am J Clin Nutr** 2008;88:1272– 6.

Lee PJ, Celermajer DS, Robinson J, McCarthy SN, Betteridge DJ, Leonard JV. Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type Ia. **Atherosclerosis** 1994;110:95-100.

Pemberton C, Moxness K, German MJ, et al. **Mayo Clinical Diet Manuel**. 6th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 1988. pp. 372–81.

Wolfsdorf JI, Ehrlich S, Landy HA, et al. Optimal daytime feeding regimen to prevent postprandial hypoglycemia in type 1 glycogen storage disease. **Am J Clin Nutr** 1992;56:557–92.

Lee PJ, Dixon MA, Leonard J. Uncooked cornstarch: efficacy in type I glycogenosis. **Arch Dis Child** 1996;74:546–7.