

PREVALÊNCIA DA GALACTOSEMIA NÃO CLÁSSICA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

PREVALENCE OF NON-CLASSIC GALACTOSEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Gilce Helena Vaz Tolloto¹

Laiz Saragiotto²

Resumo: A galactosemia é um erro inato do metabolismo de característica autossômica recessiva, apresentando inabilidade em converter a galactose em glicose. O excesso de galactose é convertido no fígado em galactitol (álcool de toxicidade elevada), responsável pelas manifestações neurológicas, hepáticas, gastrointestinais, em diversos graus dependendo da mutação desenvolvida. **OBJETIVO:** Verificar a prevalência de galactosemia em portadores de DM1 e DM2. **MÉTODOS:** Grupo 1: portadores de DM2, sexo masculino (n=9); sexo feminino (n=11). Grupo 2: portadores de DM1, sexo masculino (n=7); sexo feminino (n=3). Grupo 3: Não diabéticos (n=30). Acompanhados clinicamente com exames laboratoriais e de imagens. **RESULTADOS:** Maior

178

1 Médica, pós-graduada em endocrinologia, mestre e doutoranda em Psicologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

2 Nutricionista e mestre em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas



prevalência da galactosemia em pacientes com DM2 em comparação aos pacientes com DM1 e aos não diabéticos (21,66 >3,33 >1,66). A prevalência da galactosemia nos portadores de DM2 foi superior a encontrada no tipo 1 (21,66 >3,33). **CONCLUSÃO:** Nosso estudo encontrou maior prevalência de galactosemia em DM2 quando comparado à DM1 e a população saudável.

Palavras - chave: galactosemia, diabetes mellitus, galactitol, erro inato do metabolismo.

Abstract: Galactosemia is an inborn error of metabolism, caused by autosomal recessive deficiency in enzymes that convert galactose to glucose. Excess galactose is converted in the liver to galactitol (alcohol of elevated toxicity), responsible for neurologic, hepatic, gastrointestinal ma-

nifestations, in varying degrees according to the mutation developed. **OBJECTIVE:** To observe the prevalence of galactosemia in patients with DM1 and DM2. **METHODS:** Group 1: patients with DM2, male gender (n=9); female gender (n=11). Group 2: patients with DM1, male gender (n=7); female gender (n=3). Group 3: Non-diabetics (n=30). Clinical follow-up of these patients included laboratory tests and imaging studies. **RESULTS:** There was a higher prevalence of galactosemia in DM2 patients, in comparison to DM1 patients and non-diabetics (21.66 >3.33 >1.66). The prevalence of galactosemia in DM2 patients was higher than that found in DM1 patients (2166 >3.33). **CONCLUSION:** Our study found a higher prevalence of galactosemia in DM2 when compared to DM1 and a healthy population.



Keywords: galactosemia, diabetes mellitus, galactitol, inborn errors of metabolism.

INTRODUÇÃO

A lactose, um dissacárido, sendo o principal carboidrato do leite. Ela é degradada em glicose e galactose nas microvilosidades intestinais por uma enzima específica, a lactase. A seguir, a galactose absorvida é convertida em glicose no fígado, em condições normais. Três deficiências enzimáticas na via de metabolismo da galactose causam galactosemia, um distúrbio autossômico- recessivo do metabolismo da galactose. Foram identificadas 4 variantes da galactosemia 1,2,3,10.

Classificação: tipo 1, 2, 3 e Duarte.

A) Galactosemia tipo 1 (clássica)

É a deficiência genética (cromossomo 9p13) no metabolismo da galactose -1-fosfato uridil-transferase- (GALT), sendo que já foram documentadas mais de 140 mutações, entre essas uma glutamina para substituição da arginina no códon 18811. Essa deficiência gera acúmulo de galactose-1-fosfato, galactitol (álcool de toxicidade elevada, ou galactonato, produto tóxico) e galactose tecidual, incluindo fígado, baço, cristalino ocular, rins, músculo cardíaco, cortex cerebral e eritrócitos. Os heterozigotos podem apresentar uma leve deficiência. O quadro clínico da galactosemia é variável, refletindo a heterogeneidade das mutações (Reichardt JK, Woo SL, 1991).

As manifestações iniciais incluem a hepatomegalia



que poderá evoluir para a cirrose não alcoólica. Desenvolve-se a opacificação do cristalino (catarata), no sistema nervoso central manifesta-se alterações inespecíficas como gliose, edema nos núcleos denteados do cerebelo e nos núcleos olivares do bulbo, podendo ser evidenciado nos primeiros 6 a 12 meses, retardo mental; dislalia, alterações da coordenação motora, irritabilidade, letargia, vômitos, baixo ganho de peso (Segal S, Rogers S, Holtzapple PG, 1971). O acúmulo enzimático nos rins resulta em aminoacidúria, e Síndrome de Fanconi. Disfunção ovariana com amenorreia e aumento de risco de câncer ovariano, também são encontradas (Sangiulo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G, 2004)

A galactose inibe a atividade antibacteriana dos leucócitos, aumentando a frequência

de mortes neonatais por E.coli (Novelli G, Reichardt JK, 2000).

A incidência é de 1:50.000 na população branca, preferencialmente neonatos, porém os danos podem se iniciar na fase pré-natal a partir da galactose transplacentária vinda da mãe heterozigota (Henderson H, Leisegang F, Brown R, Eley B, 2002).

B) Galatosemia tipo 2 (GALK)

Deficiência da atividade da galactoquinase, gerando acúmulo de galactose no sangue e nos tecidos.

As características clínicas são: catarata, anormalidades do sistema nervoso central podendo ser de forma variada; neurofibromatose, epilepsia, pseudotumor cerebral (Sangiulo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G, 2004).



A incidência é de 1:40.000.

C) Galactosemia tipo 3

Deficiência da atividade da enzima uridil- difosfo galactose-4-epimerase, resultando em duas formas da doença: forma inicial e forma grave.

Na forma inicial os pacientes são assintomáticos (enzima deficiente apenas nas células do sangue, e normal nos outros tecidos).

A forma grave apresenta pacientes com sintomas clínicos idênticos a forma da galactosemia tipo 1 (Reichardt JK, Woolf SL, 1991).

A incidência é muito rara, tendo como fator de risco a presença do gene autossômico recessivo nos pais 2.

D) Galactosemia Duarte

Variante da galactosemia clássica sem as complicações associadas. A criança herda o gene da galactosemia de um dos progenitores e a variante Duarte do outro. O diagnóstico é realizado nas primeiras semanas de vida, com atividade da GALT de 25-50% (Segal S, Berry GT, 1995)

OBJETIVO

Verificar a prevalência de galactosemia em portadores de DM1 e DM2.

MÉTODOS

Foram avaliados 20 pacientes portadores de DM2 sendo 11 do sexo feminino e 9 do sexo masculino; 10 portadores de DM1, sendo 7 do sexo masculino e 3 do sexo feminino. Foi



utilizado como grupo controle 30 pacientes não diabéticos, com idade entre 8-65 anos, em acompanhamento nos consultórios particulares nas cidades de São Paulo e Campinas. Quanto a presença das mutações da galactosemia (método baseado em PCR e análise de curvas de fusão para a detecção das mutações mais frequentes associadas a deficiência de galactose-1-fosfato uridil transferase, forma clássica (Q188R, S135L, K285N, L195P) e não clássica, variante Duarte (N314D).

Os portadores de DM1 e DM2 foram avaliados quanto aos dados demográficos, clínicos, bioquímicos (glicemia, insulina, hemoglobina glicada, homa IR), predisposição genética e fatores alimentares.

RESULTADOS

Maior prevalência da galactosemia em pacientes com DM2 em comparação aos pacientes com DM1 e aos não diabéticos (21,66>3,33>1,66).



Gráfico 1: Prevalência da DM1 mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.

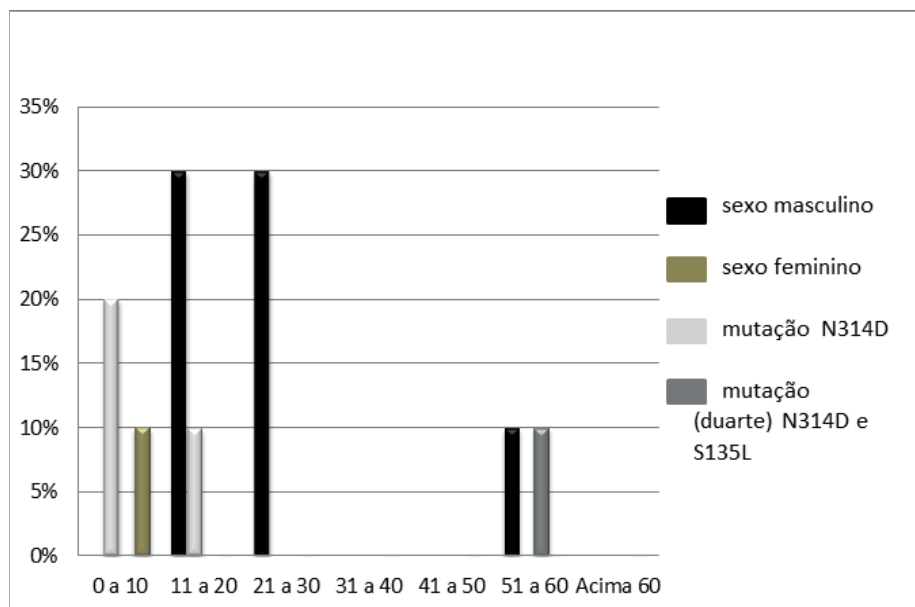


Gráfico 2: Prevalência da DM2 mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.

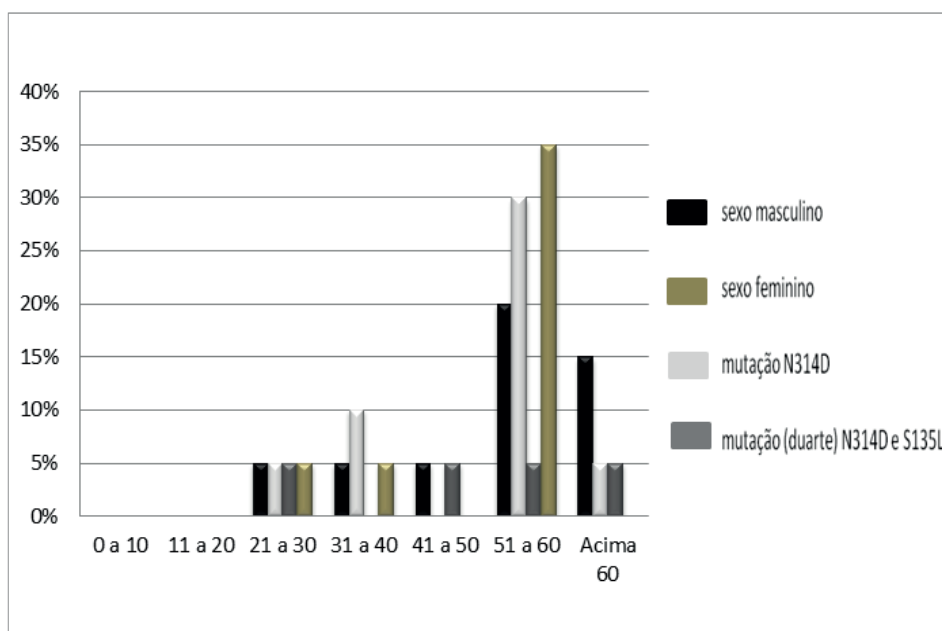
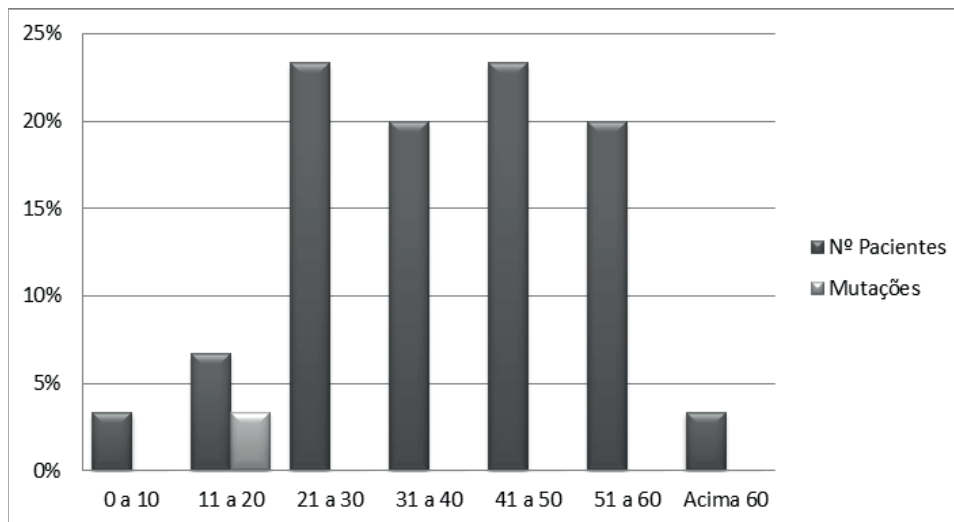


Gráfico 3. Prevalência do grupo controle, mutações da galactosemia em relação ao sexo e faixa etária.



Foram detectados 1 paciente DM1 e 1 paciente DM2 com as mutações N314D (associada a variante Duarte) e uma cópia da mutação S135L (associada a galactosemia clássica), heterozigoto composto, genótipo D/G (Duarte/Galactosemia). Este resultado confirma o diagnóstico de deficiência de galactose-1-fosfato-uridiltransferase decorrente de alteração no gene GALC (genótipo D/G) e a mutação que está associada à variante Duarte (que quando em homozigose

leva a uma redução da atividade da enzima galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT) sem causar sintomas) e a mutação em homozigose está associada à forma clássica da galactosemia, com sintomas mais leves. A prevalência da galactosemia nos portadores de DM2 foi superior a encontrada no tipo 1 (21,66>3,33).



Gráfico 4: Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo masculino no DM1.

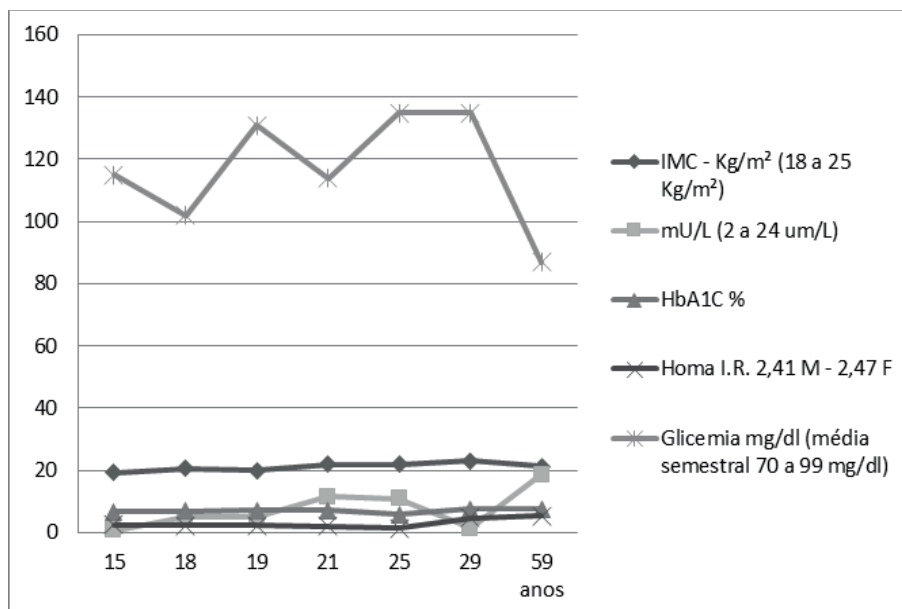


Gráfico 5: Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo masculino no DM2.

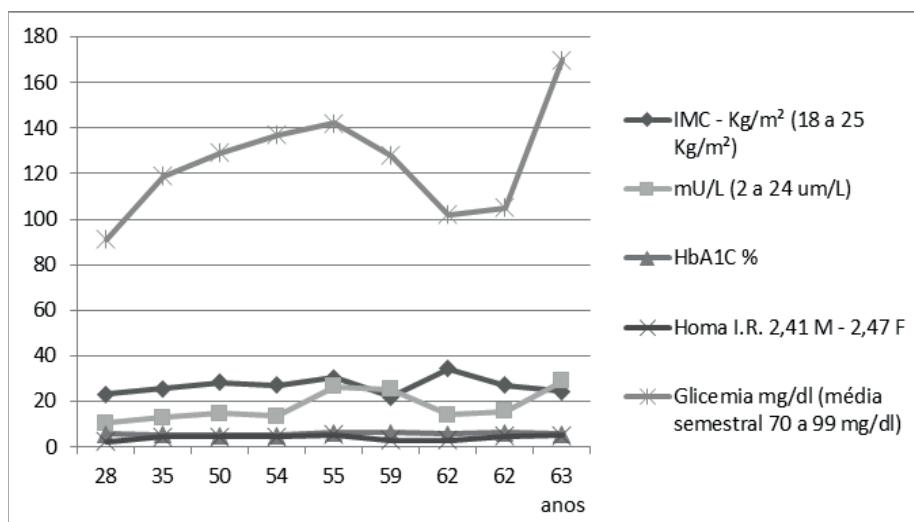


Gráfico 6: Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo feminino no DM1.

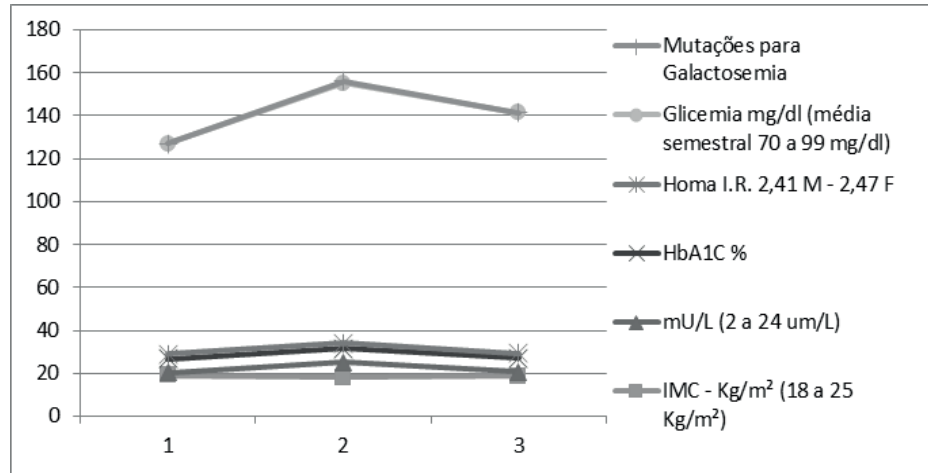
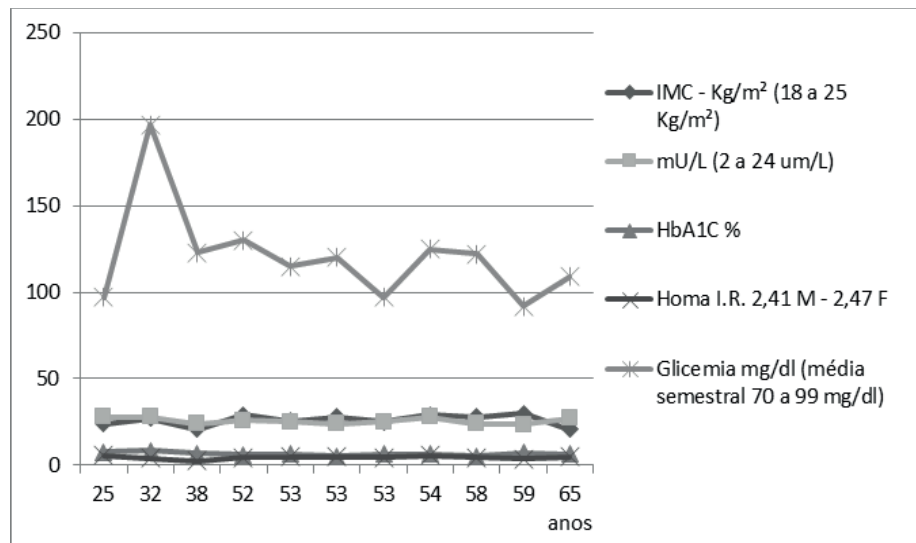


Gráfico 7: Valores médios no período de 6 meses do IMC, Insulina, HbA1C%, Homa I.R., Glicemia no sexo feminino no DM2.



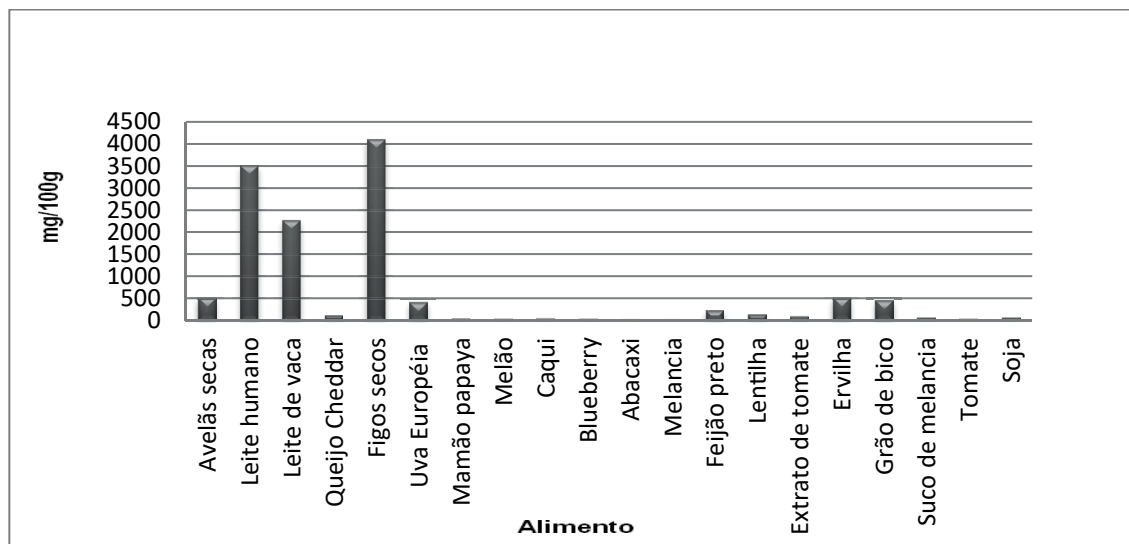
Os alimentos com alto teor de galactose foram retirados da rotina alimentar dos pacientes estudados.

Alimentos como leite e derivados em geral, alguns tipos de frutas (melancia, mamão papaia, melão) e leguminosas (len-



tilha, grão de bico, ervilha, soja) são as principais fontes.

Gráfico 8. Alimentos com alto teor de galactose.



CONCLUSÕES

Nosso estudo encontrou maior prevalência de galactosemia em DM2 quando comparado à DM1 e a população saudável. Diversos fatores podem ter contribuído para a elevação dos níveis de glicose em pacientes com DM2 e galactosemia, tais como gliconeogênese e esteatose hepática; condições que podem acompanhar os quadros de resistência à insulina e galactosemia.

O genótipo D/G (gene GALC) reduz a atividade da GALT, mas na literatura há controvérsias quanto ao potencial genético destas combinações. São necessários mais estudos para as interpretações adequadas destes achados, pois embora a literatura não descreva estas mutações associadas a diabetes este estudo demonstra uma possível relação da galactosemia e diabetes, merecendo atenção especial dos profissionais da saúde visan-



do o diagnóstico e o tratamento precoce, minimizando, assim, as consequências das manifestações e complicações da galactosemia e diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

Smith W. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 2004; 43 (4): 880-97.

Sanguuolo F, Magnani M, Stambolian D, Novelli G. Biochemical characterization of two GALK1 mutations in patients with galactokinase deficiency. *Hum Mutat*. 2004;23:396.

Novelli G, Reichardt JK. Molecular basis of disorders of human galactose metabolism: past, present, and future. *Mol Genet Metab* 2000, 71:62-65.

Reichardt JK, Woo SL. Molecular basis of galactosemia: muta-

tions and polymorphisms in the gene encoding human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1991; 88 (7): 2633-2637.

Henderson H, Leisegang F, Brown R, Eley B. The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the cape town region of South Africa. *BMC Pediatrics* 2002; 2 (7).

Rojas E, Luchtemberg G, Pintos G, Solá H. Galactosemia: Presentation, de un caso clinico, revision y actualizacion. *Revista Del Hospital materno infantil Ramon Sardá* 2000; 19 (1): 33-37.

Segal S, Berry GT. Disorders of galactose metabolism. In *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 1995;7(1):967-1000.



Reichardt JKV, Levy HL, Woo SL. Molecular characterisation of two galactosemia mutations and one polymorphism: implications for structure-function analysis of human galactose-1-phosphate uridyl transferase. *Biochemistry* 1992, 31:5430-5433.

Louis J, Elsas II, Kent Lai. The molecular biology of galactosemia. *Genetics in Medicine* 1998; (1):40-48.

Berry GT, Singh RH, Mazur AT, Guerrero N, Kennedy MJ, Chen J, Reynolds R, Palmieri MJ, Klein PD, Segal S. Galactose breath testing distinguishes variant and severe galactose-1-phosphate uridyltransferase genotypes. *Pediatric Res* 2000, 48:323-328.

Rogers S, Holtzaple PG, Mellman WJ, Segal S. Characteristics

of galactose-1-phosphate uridyltransferase in intestinal mucosa of normal and galactosemic humans. *Metabolism* 1970, 19: 701-708.

Segal S, Rogers S, Holtzaple PG. Liver galactose-1-phosphate uridyltransferase: activity in normal and galactosemic subjects. *Journal Clin Invest* 1971, 50:500-506.

