

**Marília B. Gomes**  
**Milena O. Portavales**  
**André M. Faria**  
**Karla R. Guerra**  
**Edna F. da Cunha**  
**Eliete Leão da S. Clemente**

*Disciplina de Diabetes e  
Metabologia, Hospital  
Universitário Pedro Ernesto,  
Universidade do Estado  
do Rio de Janeiro,  
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 16/12/02  
Revisado em 10/06/03  
Aceito em 17/06/03*

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar a variabilidade do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) em acompanhamento ambulatorial. **Pacientes e Métodos:** Foram estudados 100 pacientes com DM1 (55 do sexo feminino), com idade de 18,6±9 anos, idade de diagnóstico de 12 anos (1-35) e duração do diabetes de 5 anos (0,09-40), com tempo de seguimento de 4,3 anos (2-8,5). A HbA<sub>1c</sub> foi determinada por cromatografia de troca iônica (valor de referência: 2,4-6,2%). **Resultados:** Foram analisados os dados de 94 pacientes. A HbA<sub>1c</sub> inicial e final foi de 7,6±1,8% e 8,7±2,1, com aumento absoluto de 1,1% (-7; 7,2) e anual de 0,22% (-3,5; 3,6). A HbA<sub>1c</sub> permaneceu inalterada em 2 pacientes (2,1%), aumentou em 64 (68,1%) e diminuiu em 28 (29,8%). Do grupo geral, 48 pacientes (51,1%) tiveram deterioração, 12 (12,8%) melhora, 21 (22,3%) permaneceram com controle bom ou excelente e 13 (13,8%) com controle glicêmico regular ou péssimo. O número de HbA<sub>1c</sub> realizadas no acompanhamento foi de 6 (3-10) por paciente. Houve diferença significativa quanto ao número de HbA<sub>1c</sub> realizadas entre o grupo que apresentou piora no controle glicêmico (7,2±2,1) e o que manteve controle regular ou péssimo (4,7±1) (p=0,003). A diferença intra-individual entre a maior e a menor HbA<sub>1c</sub> foi de 3,1% (0,3-9,5). O coeficiente de variação e o desvio padrão da HbA<sub>1c</sub> foi de 15,5±8,1 e 1,2±0,7%, respectivamente, sendo menor nos pacientes que mantiveram controle excelente ou bom. A correlação entre a HbA<sub>1c</sub> final e a inicial foi de r= 0,37 (p=0,000) e entre a HbA<sub>1c</sub> média durante o estudo e a inicial foi r= 0,71 (p=0,000). **Conclusão:** A maioria dos pacientes desta amostra apresentou piora do controle glicêmico durante acompanhamento ambulatorial de rotina havendo também grande variabilidade intra-individual do controle glicêmico. A HbA<sub>1c</sub> inicial do paciente mostrou-se um importante preditor do controle glicêmico. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003; 47/5:578-583)

**Descritores:** Diabetes mellitus tipo 1; HbA<sub>1c</sub>; Hemoglobina glicada; Índice de massa corporal

**ABSTRACT**

**Intra-individual Variability of Glycemic Control in Patients With Type 1 Diabetes.**

**Aim:** to evaluate the variability of glycemic control in type 1 diabetes (DM1) patients under routine clinical care. **Patients and methods:** 100 patients (55 female), mean age of 18.6±9 years, age at diagnosis 12 (1-35) years and DM duration of 5 years (0.09-40), with a follow-up period of 4.3 (2-8.5) years. Glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) was determined by HPLC (reference values: 2.4-6.2%). **Results:** Data from 94 patients were analyzed. Baseline and final HbA<sub>1c</sub> were 7.6±1.8% and 8.7±2.1%, with an absolute increase of 1.1% (-7; 7.2) and an annual increase of 0.22% (-3.5; 3.6). On follow-up 6 (3-10) HbA<sub>1c</sub> were measured per patient. A significant difference in the number of HbA<sub>1c</sub> determinations was seen in the group whose glycemic control worsened (7.2±2.1) as compared to that whose glycemic control remained regular or bad (4.7±1) (p=0.003). HbA<sub>1c</sub> levels

remained unchanged in 2 (2.1%), increased in 64 (68.1%) and decreased in 28 (29.8%) patients. 48 of the 94 patients (51.1%) worsened, 12 (12.8%) improved, 21 (22.3%) maintained good or excellent control and 13 (13.8%) remained with regular or bad control. The intra-individual difference between the highest and the lowest HbA<sub>1c</sub> during the study was 3.1% (0.3-9.5). The coefficient of variability and the SD of the HbA<sub>1c</sub> was 15.5±8.1% and 1.2±0.7%, respectively, and was lower in patients who remained with good or excellent control. The correlation between the final and initial HbA<sub>1c</sub> was  $r = 0.37$  ( $p = 0.000$ ) and between the mean and initial HbA<sub>1c</sub> was  $r = 0.71$  ( $p = 0.000$ ). **Conclusion:** The majority of our patients worsened the glycemic control during the follow-up. There was also a great intra-individual variability of the glycemic control. Baseline HbA<sub>1c</sub> has shown to be an important predictor of the glycemic control. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:578-583)

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>; Glycated hemoglobin; Body mass index

**A** IMPORTÂNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO na prevenção das complicações crônicas do diabetes (DM) e, conseqüentemente, melhoria da qualidade de vida foi demonstrada em vários estudos prospectivos recentes (1-4). Na maioria destes estudos, os resultados foram apresentados em função da média da HbA<sub>1c</sub>, provavelmente minimizando o impacto da variabilidade do controle glicêmico nos seus desfechos. As flutuações da glicemia e, portanto, da HbA<sub>1c</sub> são eventos comuns durante o acompanhamento do paciente com DM1, dificultando a manutenção do controle glicêmico adequado (5). Este fato foi observado em dois estudos com DM1 na Bélgica com tempo de acompanhamento menor que um ano (6), e na Inglaterra com tempo de acompanhamento de 9 anos (7). Na Bélgica, 62% dos pacientes e, na Inglaterra, 3,3% dos pacientes mantiveram uma HbA<sub>1c</sub> compatível com um bom controle glicêmico. No estudo realizado na Inglaterra, flutuações da HbA<sub>1c</sub> maiores que 1 ponto percentual foram observadas em 50% dos pacientes. Este fato não foi observado na Noruega em estudo de acompanhamento de 5 anos (5). Possivelmente o tempo de acompanhamento e o tipo de abordagem terapêutica, incluindo-se o fornecimento de material necessário à automonitorização do tratamento integral, pelo sistema de saúde de cada país, influíram nos resultados.

O presente estudo teve como objetivo determinar a variabilidade intra-individual do controle glicêmico em pacientes com DM1 durante acompanhamento ambulatorial de rotina.

## PACIENTES

Foram estudados 100 pacientes (55 F / 45 M) com DM1, classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) (8), acompanhados pela mesma equipe multidisciplinar no período de 1991 a 1999 no ambulatório de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Os pacientes tinham idade de 18,6±9 anos, idade de diagnóstico de 12 (1 - 35) anos e duração de DM de 3 (0,09 - 40) anos. Amostras de sangue em jejum foram obtidas a cada ano para determinação da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>). Todos os pacientes eram insulino-dependentes desde o diagnóstico, sem sintomas de descompensação do DM. O desenho do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Local.

Os pacientes foram classificados quanto ao desenvolvimento puberal, pelos critérios de Tanner (9), consistindo, o grupo, em pacientes pré-púberes (n= 19, 19%); púberes (n= 29, 29%), e adultos (n 52, 52%). Quanto ao controle glicêmico, os pacientes foram classificados de acordo com o proposto por Chase (divisão do valor da HbA<sub>1c</sub> do paciente pelo valor do limite superior de normalidade do método) (10): controle excelente (índice de até 1,1), bom controle ( $\geq 1,1$  e  $< 1,33$ ), controle regular ( $\geq 1,33$  e  $< 1,5$ ) e controle péssimo ( $\geq 1,5$ ).

## MÉTODOS

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m<sup>2</sup>), sendo de 19,9±3,1kg/m<sup>2</sup> no grupo geral.

A HbA<sub>1c</sub> foi determinada pela técnica de cromatografia de troca iônica (valor de referência: 4,5 - 8%) de 1991 - 1995. Em 1996, a HbA<sub>1c</sub> foi determinada por cromatografia líquida de alta precisão no aparelho L-9100 Merck Hitachi, cujo valor de referência é de 2,4 a 6,2%, com um coeficiente de variação intraensaio de 1,5% e interensaio de 1,3% para valores baixos (4,1%) e altos (7,7%). A correlação entre as duas mensurações simultâneas foi de 0,83 resultando na seguinte fórmula de conversão:  $HbA_{1c} = 0,71461 + 0,71486 \times HbA_{1c}$ . A glicose plasmática foi determinada por técnica enzimática utilizando um auto-analisador (Cobas-Mira Roche). Os pacientes foram estratificados de acordo com o grau de evolução do controle glicêmico durante o acompanhamento nos seguintes grupos: grupo 0, pacientes que mantiveram controle glicêmico bom ou excelente; grupo 1, pacientes que melhoraram o controle glicêmico; grupo

2, pacientes que pioraram o controle glicêmico, e grupo 3, pacientes que mantiveram controle glicêmico regular ou péssimo.

A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS (versão 9.0) e Epi Info (versão 6.0). Para comparação entre grupos, utilizamos o teste de Mann Whitney ou Kruskal-Wallis com correção Bonferroni na análise intragrupo. Para análise de variáveis categóricas, utilizamos o teste do Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher. Para análise da correlação entre as variáveis contínuas, utilizamos a correlação de Pearson. Os dados são apresentados como média ( $\pm$ DP) ou mediana (mínimo/máximo). Consideramos como significativo um valor de  $p$  bicaudal  $<0,05$ .

## RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes são descritas na tabela 1. Dos 100 pacientes, 6 saíram do estudo por mudança residencial e 94 foram acompanhados por 4,8 anos (2 – 8,5). A média da HbA<sub>1c</sub> foi de 8,2 $\pm$ 1,6%, com um aumento absoluto de 1,1% (-7; 7,2) e um aumento anual de 0,22% (-3,5; 3,6). A comparação dos dados iniciais de acordo com a evolução do controle glicêmico é descrita na tabela 1. Durante o acompanhamento, o número de HbA<sub>1c</sub> realizadas foi de 6 (3-10) por paciente. O número de HbA<sub>1c</sub> realizadas durante o seguimento foi associado ao grau de evolução do controle glicêmico no período, respecti-

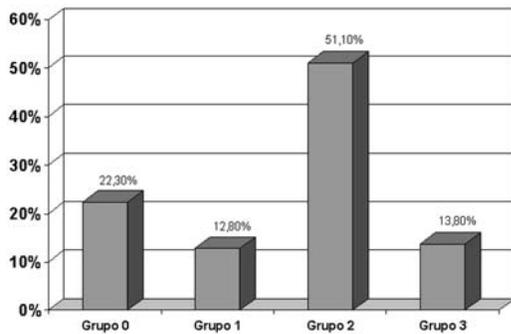
vamente [grupo 0 (6,0 $\pm$ 2,0) vs. grupo 1 (5,5 $\pm$ 2,4) vs. grupo 2 (7,2 $\pm$ 2,1) vs. grupo 3 (4,7 $\pm$ 1);  $p=0,001$ ]. A comparação intragrupo revelou uma diferença significativa entre o grupo 2 e o grupo 3 ( $p=0,003$ ). Considerando-se o nível de controle glicêmico no começo e no fim do nosso estudo, 48 pacientes (51,1%) tiveram deterioração, 13 (13,8%) permaneceram com o controle regular ou péssimo, 21 (22,3%) permaneceram com bom ou excelente controle, e 12 (12,8%) apresentaram melhora (figura 1). A alteração do nível de controle glicêmico foi associada ao estadiamento puberal, com maior número de púberes no grupo que apresentou piora no controle glicêmico durante o período de acompanhamento, respectivamente (grupo 0= 5 pacientes vs. grupo 1= 0 vs. grupo 2= 15 vs. grupo 3= 8). Considerando-se os valores absolutos de HbA<sub>1c</sub> no início e fim do seguimento, observamos um aumento em 64 pacientes (68,1%), sendo  $\leq 1$  ponto percentual em 12 (12,8%),  $>1$  em 19 (20,2%),  $>2$  em 16 (17%) e  $>3$  em 17 (18,1%), diminuição em 28 pacientes (29,8%), sendo  $<1$  em 14 (14,9%) e  $>1$  em 14 (14,9%) e sem alteração em 2 pacientes (2,1%). A diferença intra-individual entre a maior e a menor HbA<sub>1c</sub> durante o estudo foi de 3,1% (0,3 – 9,5).

Durante o acompanhamento, 35 pacientes (37,2%) tiveram uma ou mais HbA<sub>1c</sub> normais, o que nunca foi observado nos demais pacientes. Nenhum paciente apresentou a totalidade das HbA<sub>1c</sub> normais. Considerando-se a média intra-individual, apenas 7 pacientes (7,4%) apresentaram a mesma normal. Na

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos por grupos segundo a evolução do controle glicêmico.

Variável	Controle Glicêmico				Valor p
	Manteve Bom/ Excelente	Melhorou	Piorou	Manteve Regular/ Péssimo	
n (%)	21 (22,3)	12 (12,8)	48 (51,1)	13 (13,8)	
Sexo (M:F)	10:11	5:7	22:26	6:7	0,9
Idade (anos)	18 (5-38)	20,5 (4-36)	17 (6-37)	12 (6-27)	0,16
Idade diagnóstico (anos)	14 (3-35)	14,5 (1,8-33,0)	12 (2-29)	11 (1-26)	0,52
Tempo duração DM (anos)	2,0 (0,4-15,0)	4,5 (0,1-12)	4 (0,09-31)	1,3 (0,3-13)	0,26
Estadiamento puberal criança/adolescente/ adulto	4/5/12	3/0/9	10/15/23	2/8/3	0,02
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,8 $\pm$ 2,9	21,3 $\pm$ 3,5	19,5 $\pm$ 2,8	18,8 $\pm$ 3,6	0,26
Dose insulina (U/kg)	0,8 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,4	0,8 $\pm$ 0,5	0,67
Nº de dosagens de HbA <sub>1c</sub>	6,0 $\pm$ 2,0	5,5 $\pm$ 2,4	7,2 $\pm$ 2,1	4,7 $\pm$ 1	0,001
HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	7,1 $\pm$ 0,7	7,9 $\pm$ 2,0	6,9 $\pm$ 0,9	10,8 $\pm$ 2,1	0,000
Aumento total do IMC	0,8 (-3,4 - 4,7)	0,6 (-1,3-4,5)	1,8 (-3-14,9)	0,3 (-1,8-5,7)	0,09
Desvio padrão intra- individual da HbA <sub>1c</sub>	0,6 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,94	1,4 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,7	0,000
CV intraindividual	9,4 (2,1-24,0)	17,6 (6,8-50,4)	15,5 (5,3-39,1)	11 (4,8-30,3)	0,0003

IMC, índice de massa corporal



**Grupo 0**, pacientes que mantiveram o controle glicêmico bom ou excelente. **Grupo 1**, pacientes que melhoraram o controle glicêmico. **Grupo 2**, pacientes que pioraram o controle glicêmico. **Grupo 3**, pacientes que mantiveram o controle glicêmico regular ou péssimo.

Figura 1. Evolução do controle glicêmico durante o acompanhamento.

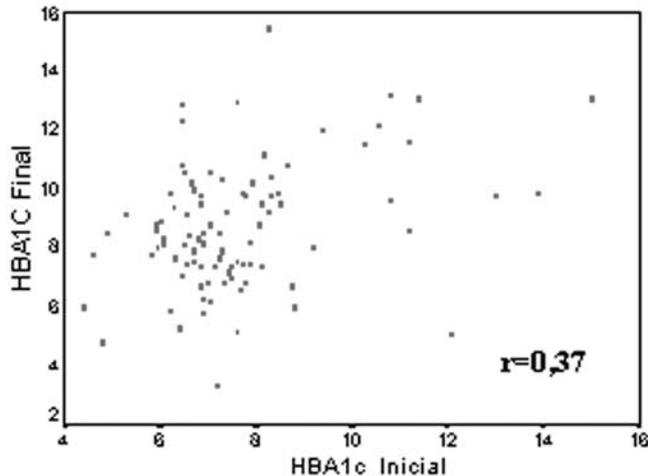


Figura 2. Correlação entre a HbA1C Final e HbA1C Inicial.

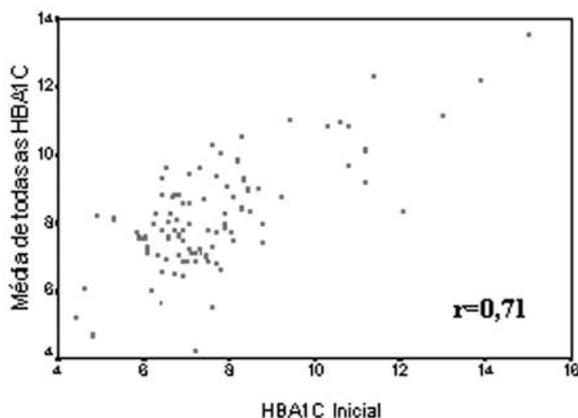


Figura 3. Correlação entre a média de todas as HbA<sub>1c</sub> e HbA<sub>1c</sub> Inicial.

amostra estudada, o percentual de HbA<sub>1c</sub> normais foi de  $13\pm 24\%$  por paciente, variando de 0 a 100%. O número de HbA<sub>1c</sub> normais não foi associado ao sexo, estadiamento puberal, idade, idade de diagnóstico e tempo de duração do diabetes, dose de insulina, IMC inicial e ao número total de determinações de HbA<sub>1c</sub> realizadas durante o acompanhamento. A correlação entre a HbA<sub>1c</sub> no final do estudo e a HbA<sub>1c</sub> inicial foi de  $r=0,37$  ( $p=0,000$ ) (figura 2) e a correlação entre a média da HbA<sub>1c</sub> durante o estudo e a HbA<sub>1c</sub> inicial foi de  $r=0,71$  ( $p=0,000$ ) (figura 3). Observamos associação entre o desvio padrão intra-individual da HbA<sub>1c</sub> e avaliação do controle glicêmico durante o acompanhamento, respectivamente [grupo 0 ( $0,6\pm 0,4$ ) vs. grupo 1 ( $1,2\pm 0,94$ ) vs. grupo 2 ( $1,4\pm 0,6$ ) vs. grupo 3 ( $1,2\pm 0,7\%$ );  $p=0,000$ ]. Observamos também associação entre o coeficiente de variação intra-individual e avaliação do controle glicêmico durante o acompanhamento, respectivamente [grupo 0:  $9,4$  ( $2,1-24,0$ ) vs grupo 1:  $17,6$  ( $6,8-50,4$ ) vs grupo 2:  $15,5$  ( $5,3-39,1$ ) vs grupo 3:  $11$  ( $4,8-30,3$ );  $p=0,0003$ ]. Na análise intragrupo, o grupo que manteve bom controle glicêmico foi o que apresentou menor valor do coeficiente de variação e menor desvio padrão intra-individual da HbA<sub>1c</sub> quando em comparação aos demais grupos ( $p\leq 0,008$ ).

## DISCUSSÃO

O presente trabalho consistiu em uma análise da variabilidade do controle glicêmico em pacientes com DM1 regularmente acompanhados num Centro de Referência para a doença, do município do Rio de Janeiro. Desta maneira, nossos dados possivelmente não refletem as características gerais, como também as condições de acompanhamento ambulatorial dos pacientes com DM1 em nosso município.

Um outro aspecto a ser considerado na interpretação dos resultados é o tamanho da amostra, principalmente de pré-púberes e a heterogeneidade do número de determinações de HbA<sub>1c</sub> realizadas por paciente.

Adotamos a classificação do controle glicêmico baseada no índice descrito por Chase (10), cujos parâmetros de bom controle (índice  $<1,33$ ) são superiores ao proposto pela ADA como objetivo terapêutico, isto é, valores de HbA<sub>1c</sub>  $<7\%$ , que corresponderiam a um índice de  $1,16$  (11). Esta opção foi decorrente do fato de que neste trabalho são propostos critérios que permitem classificar o controle glicêmico nas categorias bom, regular e péssimo, como também o fato de que a utilização de um índice facilita a comparação

com os trabalhos que utilizam diferentes metodologias de determinação de HbA<sub>1c</sub>. Enfatizamos também que a ADA (8) propõe que somente à partir de uma HbA<sub>1c</sub> 8% (índice de 1,33), medidas terapêuticas adicionais devam ser consideradas.

No presente estudo, a média da HbA<sub>1c</sub> foi de 8,2±1,6 (índice de 1,32), havendo, na maioria de nossos pacientes, uma piora do controle glicêmico com um importante incremento da HbA<sub>1c</sub>. Nosso índice de controle foi superior ao descrito na Bélgica (6) (índice de 1,2), e inferior ao descrito em outros estudos, em corte transversal, com crianças e adolescentes realizados na França (12), de 8,97% (índice de 1,42) e multicêntrico na Europa, Japão e Estados Unidos (13), de 8,6% (índice de 1,36). No DCCT (1), pacientes com mais de 13 anos de idade em terapia e suporte multidisciplinar intensivo tinham, no final do estudo, uma HbA<sub>1c</sub> de 7,1% (índice de 1,17). A comparação de nossos resultados com os descritos acima e com a análise de dados de nossos pacientes durante um ano de acompanhamento (14) sugere que a obtenção de controle glicêmico adequado a longo prazo é difícil em qualquer país.

O controle glicêmico foi associado ao estadiamento puberal e número, média, desvio padrão e coeficiente de variação intra-individual da HbA<sub>1c</sub> durante o acompanhamento. Observamos que o grupo que apresentou piora do controle glicêmico realizou um maior número de HbA<sub>1c</sub> do que o grupo que manteve o controle glicêmico regular ou péssimo. Estes pacientes teriam indicação de um controle estrito em substituição à conduta convencional, no entanto, a demonstração de que tiveram o menor número de dosagens de HbA<sub>1c</sub> já evidencia a dificuldade que esses casos têm em seguir a rotina indicada e, portanto, inviabilizando qualquer controle mais complexo. O comportamento do controle glicêmico durante o acompanhamento foi associado ao estadiamento puberal, havendo uma menor frequência de adolescentes no grupo que melhorou o controle glicêmico quando comparado ao grupo que piorou e ao que manteve controle regular ou péssimo. O controle glicêmico ruim entre os adolescentes poderia estar relacionado não só aos fatores biológicos, como o aumento da secreção do hormônio de crescimento, que é antagonista da insulina (15), mas também a fatores psicológicos comuns a esta faixa etária. Considerando-se o grupo geral, nenhum paciente manteve todas as HbA<sub>1c</sub> dentro da faixa de normalidade, apenas 7,4% mantiveram a média de todas as HbA<sub>1c</sub> normal, 37,2% dos pacientes tiveram um ou mais valores normais de HbA<sub>1c</sub>. Em estudo retrospectivo de 9 anos realizado na Inglaterra em adultos com DM1 (7), apenas 3,3% dos pacientes mantiveram HbA<sub>1c</sub> sempre

compatível com bom controle (índice de 1,14), 21,3% mantiveram a média das HbA<sub>1c</sub> e até 43% tiveram pelo menos uma HbA<sub>1c</sub> nestes parâmetros. Estes dados ratificam a dificuldade que temos em manter, nos pacientes regularmente atendidos ambulatorialmente, a glicemia próxima ao normal. A maioria dos pacientes de nosso estudo apresentou uma importante variabilidade do controle glicêmico, o que é demonstrado pelo significativo coeficiente de variação e desvio padrão intra-individual da HbA<sub>1c</sub>. Nossos dados diferem de estudo na Noruega, que demonstrou que 50% dos pacientes apresentou flutuações da HbA<sub>1c</sub> menores que 1 ponto percentual, o que permitiu aos autores concluir que houve uma estabilidade do controle glicêmico durante o seguimento (5). Apesar do grupo que permaneceu com excelente ou bom controle glicêmico ter apresentado uma menor variação da HbA<sub>1c</sub>, mesmo neste grupo tivemos pacientes com até 24% de coeficiente de variação intra-individual da HbA<sub>1c</sub>. Este dado vem ratificar que a maioria dos pacientes diabéticos provavelmente apresenta importantes flutuações da glicemia. A variabilidade da HbA<sub>1c</sub> e, portanto, da glicemia, mesmo em pacientes em bom controle, poderia resultar em risco de evolução para complicações microvasculares do diabetes, o que foi demonstrado pelos resultados do DCCT no grupo em intervenção terapêutica intensiva (1). Em nosso trabalho, observamos que a HbA<sub>1c</sub> inicial foi um importante preditor da média da HbA<sub>1c</sub> durante o seguimento e da HbA<sub>1c</sub> final, o que poderia nos auxiliar no estabelecimento da estratégia terapêutica inicial do paciente.

Concluimos pelo presente trabalho que a maioria dos pacientes atendidos em nosso centro apresentou uma piora do controle glicêmico com uma grande variabilidade intra-individual da HbA<sub>1c</sub>. A HbA<sub>1c</sub> inicial do paciente pode ser utilizada como um indicador do controle glicêmico posterior. Para obtenção e manutenção do bom controle glicêmico a longo prazo no paciente com DM1, intervenções terapêuticas mais agressivas devem ser adotadas e custeadas pelo Sistema de Saúde Público.

## REFERÊNCIAS

1. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *BMJ* 1986;293:1195-9.

3. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:304-9.
4. Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetes Care** 1996;19:313-7.
5. Jorde R, Sundsfjord J. Intra - individual variability and longitudinal changes in glycaemic control in patients with Type 1 diabetes mellitus. **Diabetes UK Diabetic Medicine** 2000;17:451-6.
6. Dorchy H, Roggemans M-P, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. **Diabetes Care** 1997;20:2-6.
7. Singh BM, McNamara C, Wise PH. High variability of glycated hemoglobin concentrations in patients with IDDM followed over 9 years. What is the best index of long-term glycemic control? **Diabetes Care** 1997;20:306-8.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1997;20:1183-97
9. Tanner JM. **Growth at adolescence**. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell, 1962, chapter 6.
10. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. **JAMA** 1989;261:1155-60.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1999;22:S32-S41.
12. Rosilio M, Cotton J-B, Wieliczko M-C, Gendraul B, Carel J-C, Couvaras O, et al. Factors associated with glycemic control. A cross sectional nationwide study in 2579 French children with diabetes. **Diabetes Care** 1998;21:1146-53.
13. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,783 children and adolescents with IDDM from 18 countries. **Diabetes Care** 1997;20:714-20.
14. Silva Jr GR, Fuks AG, Cunha EF, Clemente ELS, Gomes MB. Inter-relação de variáveis demográficas, terapêutica insulínica e controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 atendidos em um hospital universitário. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43:114-20.
15. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;69:563-70.

**Endereço para correspondência:**

Marília B. Gomes  
Estrada da Barra 1006, bloco 3, apto 502  
22648-900 Rio de Janeiro, RJ.  
Fax: (021) 204-2343  
e.mail: mariliab@uerj.br