



ARTIGO ORIGINAL

Controle glicêmico de pré-púberes e púberes com diabetes mellitus tipo 1 durante um ano de acompanhamento ambulatorial

Glycemic control in prepubertal and pubertal patients with diabetes type 1 – a one year ambulatory follow-up

Marília B. Gomes¹, Simone H. Castro², Tatiana Garfinkel², Luis Maurício P. Fernandes²,
Edna F. Cunha³, Vagner I. Lobão⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar o controle glicêmico de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 em acompanhamento ambulatorial durante 1998.

Pacientes e Métodos: Foram estudados 38 pacientes [12 pré-púberes (31,6%) e 26 púberes (68,4%)], 22 do sexo masculino, com idade de $10,9 \pm 4,1$ anos, idade de diagnóstico de $7,2 \pm 4,7$ anos e duração do diabetes de $3,7 \pm 3,4$ anos. A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) foi determinada por cromatografia líquida (L-9100 Merck Hitachi, valor de referência: 2,6 a 6,2%).

Resultado: A HbA_{1c} foi de $8,04 \pm 2,4$ %, sem associação com sexo e puberdade. Durante o acompanhamento, dos 27 pacientes com pelo menos duas determinações de HbA_{1c}, 8 pacientes (29,6%) apresentaram alteração e 19 (70,4%) permaneceram com o mesmo grau de controle glicêmico. Destes, 3 (11,1%) permaneceram em controle péssimo e 16 (59,3%) em bom controle, dos quais 4 pacientes (25%) mantiveram sempre a HbA_{1c} nos valores de referência do método, 7 (43,75%) tiveram pelo menos uma HbA_{1c} nesses níveis e 5 (31,25%) mantiveram todas as HbA_{1c} em níveis superiores. O controle glicêmico final não foi associado com o número de determinações de HbA_{1c}. O coeficiente de variação intraindividual da HbA_{1c} no grupo com pelo menos três determinações de HbA_{1c} foi de $11,2 \pm 5,6$ % (P = 0,0000).

Conclusão: Apesar de a maioria dos pacientes apresentar um controle glicêmico adequado durante o acompanhamento anual, apenas 4 pacientes mantiveram a HbA_{1c} nos valores de referência. A variabilidade da HbA_{1c} deve ser considerada no contexto da inter-relação entre o controle glicêmico e a evolução para as complicações microvasculares do *diabetes mellitus*.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77(1): 41-44: prova do suor, condutividade, fibrose cística.

Abstract

Objective: To evaluate glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus followed up during 1998.

Patients and Methods: 38 patients, 22 male, aged 10.4 ± 4.1 years, 12 (31.6%) prepubertal, 26 (68.4%) pubertal, with diabetes duration of 3.7 ± 3.4 years and age of diagnosis of 7.2 ± 4.7 years were studied. HbA_{1c} was done by high performance (L-9100 Merck Hitachi, reference value 2.6 to 6.2%).

Results: The HbA_{1c} was 8.04 ± 2.4 % without association with gender and puberty. During the follow-up of the 27 patients who measured HbA_{1c} at least twice, 8 (29.6%) patients changed their control level group and 19 (70.4%) patients maintained the same level of control. From these, 3 (11.1%) were in bad control and 16 (59.3%) were in good control. In the latter group, 4 patients (25%) had maintained HbA_{1c} in the reference value, 7 (43.75%) had at least one HbA_{1c} in this level and 5 (31.25%) had all HbA_{1c} above. There was no association between the last glycemic control evaluation and the number of HbA_{1c} determinations.

The intraindividual coefficient of variation of HbA_{1c} in the group that had at least three HbA_{1c} determinations (n = 19) was 11.2 ± 5.6 % (P = 0.0000).

Conclusion: In our study, although the majority of the patients presented a satisfactory glycemic control during the period, only 4 patients (14.8%) maintained the normal values of HbA_{1c}. The variability of HbA_{1c} must be evaluated when considering the interrelation between the glycemic control and the evolution to diabetic microvascular complications.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77(1): 41-44: sweat test, conductivity cystic fibrosis.

Introdução

No momento atual, podemos considerar o *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) como a endocrinopatia mais comum na infância e adolescência em países desenvolvidos e em

1. Professora Adjunta de Diabetes – Fac. de Ciências Médicas – UERJ.
2. Pós-graduando – Disciplina de Diabetes – UERJ.
3. Professora Assistente de Pediatria – Fac. de Ciências Médicas – UERJ.
4. Biólogo – Faculdade de Ciências Médicas – UERJ.

desenvolvimento. Dados epidemiológicos recentes têm demonstrado um aumento significativo da incidência da doença principalmente na faixa etária de até 5 anos de idade em comparação com as demais¹. Este fato resulta em um número significativo de crianças e adolescentes em risco de apresentar as complicações crônicas e agudas do diabetes e conseqüentemente redução da qualidade de vida e mortalidade precoce. O controle glicêmico eficaz diminuiria o risco de evolução para as complicações microvasculares, como demonstrado pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) que, entretanto, não acompanhou pacientes com idade inferior a 13 anos². Todavia, dois estudos com crianças e adolescentes com DM1, um de seguimento na Bélgica³ e outro multicêntrico, de corte transverso na Europa, Japão e Estados Unidos⁴, demonstraram, respectivamente, que apenas 62% e 34% dos pacientes mantinham hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) compatível com um bom controle glicêmico. Diferentes fatores associados a esta faixa etária resultariam em flutuações da glicemia, com reflexo na HbA_{1c}, dificultando a manutenção do bom controle glicêmico⁵. Isso foi recentemente descrito em um estudo prospectivo na Inglaterra⁶ que enfatizou a necessidade de considerarmos a variabilidade da HbA_{1c} no contexto da inter-relação entre controle glicêmico e complicações crônicas do DM1.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o grau de variabilidade do controle glicêmico e da HbA_{1c} em crianças com DM1 durante um ano de acompanhamento ambulatorial.

Pacientes e Métodos

Foram estudados todos os pacientes acompanhados pela equipe multidisciplinar do Ambulatório de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Rio de Janeiro, durante o ano de 1998. A população estudada consistia de 38 pacientes (16 do sexo feminino e 22 do sexo masculino) portadores de DM1, classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA)⁷ e com idade de $10,9 \pm 4,1$ anos, idade de diagnóstico de $7,2 \pm 4,7$ anos e duração de diabetes de $3,7 \pm 3,4$ anos.

Os pacientes foram classificados quanto ao desenvolvimento puberal segundo os critérios de Tanner, mas em função da reduzida amostra, foram agrupados em pré-púberes (31,6%), estágio I de Tanner, e púberes (68,4%), estágios II a IV, que foram pareados quanto à duração do diabetes e sexo^{8,9}.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m²) sendo de $18,1 \pm 2,1$ kg/m² no grupo geral.

A hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) foi determinada pela técnica de cromatografia líquida de alta precisão, no aparelho L-9100 Merck Hitachi, cujo valor de referência é de 2,6 a 6,2%, sendo o coeficiente de variação intra-ensaio

para valores baixos (4,5%) e altos (10%) menor que 0,1%. O número de determinações por paciente foi uma (n = 11), duas (n = 8), três (n = 9), quatro (n = 6), cinco (n = 3) e seis (n = 1) durante o ano de 1998. Quando foram consideradas duas ou mais HbA_{1c} em cada paciente (n = 27), consideramos a média para a análise estatística e o valor isolado no grupo restante (n = 11). Nos pacientes que tiveram mais que três determinações de HbA_{1c} (n = 19), foi calculado o coeficiente de variação. A classificação em bom controle (índice menor que 1,33), controle regular (índice maior ou igual a 1,33 e menor que 1,5) e péssimo (índice maior ou igual a 1,5) foi baseada nos critérios de Chase (divisão do valor da HbA_{1c} do paciente pelo valor do limite superior da normalidade do método)¹⁰.

A dose de insulina total foi avaliada na primeira e na última consulta, sendo calculada a diferença entre ambas.

A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS (versão 7.0) e Epi Info (versão 6.0). Para comparação entre grupos, utilizamos o teste de Mann Whitney ou de Kruskal-Wallis. Para análise de variáveis categóricas utilizamos o teste do Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher. Os dados são apresentados como média (desvio padrão - DP) ou mediana (mínimo/máximo). Consideramos como significativo um valor de p bicaudal menor que 0,05.

Resultados

As características clínicas dos pacientes são descritas na Tabela 1. A média da HbA_{1c} foi de $8,04 \pm 2,4\%$, não havendo diferença entre pré-púberes e púberes, respectivamente [7,1 (5,0 - 10,2) vs. 7,9 (4,0 - 15,0)%; P=0,19], entre pacientes do sexo feminino e masculino, respectivamente [7,5 (4,7 - 12,6) vs. 7,7 (4,0 - 15,0)%; P = 0,8] e entre os pacientes que tinham dois anos ou mais de duração de DM1 em comparação aos com menos de dois anos, respectivamente [7,75 (4,0 - 12,2) vs. 7,35 (4,7 - 15,0)%; P=0,54].

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes

| Variável | |
|---|------------------------|
| N | 38 |
| Idade (anos) | $11,9 \pm 4,1$ |
| Sexo (M/F) | 22/16 |
| Idade de diagnóstico do diabetes (anos) | $7,2 \pm 4,7$ |
| Duração do diabetes (anos) | $3,7 \pm 3,4$ |
| Dose de insulina | (U/kg) $0,79 \pm 0,46$ |
| Pré-púberes / Púberes | 12 / 26 |
| IMC (kg/m ²) | $18,1 \pm 2,1$ |

IMC = índice de massa corporal

O grupo com menos de dois anos de duração do diabetes utilizava menor dose de insulina que o com duração maior ou igual a dois anos, respectivamente [0,41 (0,04 – 1,42) vs. 0,95 (0,17 – 2,03) U/kg; $P = 0,001$].

Na primeira consulta apresentavam bom controle glicêmico 24 pacientes (63,2%), controle regular 6 pacientes (15,8%) e controle péssimo 8 pacientes (21,1%). Durante o acompanhamento dos 27 pacientes que realizaram pelo menos duas determinações de HBA_{1c}, 19 pacientes (70,4%) tinham o mesmo grau de controle na última consulta, dos quais 16 (59,3%) permaneceram em bom controle e 3 (11,1%) em controle péssimo; 8 pacientes (29,6%) apresentaram alteração, sendo que em 4 observamos melhora e em 4 piora do controle glicêmico. O controle glicêmico que foi avaliado na última consulta anual não foi associado com o número de determinações de HBA_{1c}, puberdade e sexo.

Comparando o grupo que permaneceu em bom controle com o grupo que permaneceu em péssimo controle, observamos uma tendência de os pacientes do primeiro grupo terem maior tempo de duração do diabetes, respectivamente [2,0 (0,5 - 11,0) vs. 0,8 (0,4 - 2,0) $P = 0,09$] e terem tido um menor aumento da dose de insulina durante o acompanhamento anual, respectivamente [0,05 (-0,7 - 0,3) vs. 0,3 (0,3 - 0,5) U/kg $P = 0,04$]. As demais variáveis analisadas não foram significantes.

O grupo que permaneceu em bom controle teve uma HBA_{1c} de 6,4 (5,0 - 7,7)%, sendo que 4 pacientes (25%) mantiveram sempre a HBA_{1c} em níveis na faixa do limite de normalidade do método, 7 pacientes (43,75%) tiveram pelo menos uma HBA_{1c} nesses níveis e 5 pacientes (31,25%) mantiveram a HBA_{1c} sempre em níveis superiores ao limite de normalidade do método. Os 4 pacientes que mantiveram sempre a HBA_{1c} em níveis na faixa do limite de normalidade do método durante o acompanhamento anual representaram 14,8% do grupo de 27 pacientes que realizaram pelo menos duas HBA_{1c} durante o acompanhamento anual.

O coeficiente de variação intra-individual da HBA_{1c} no grupo geral que realizou pelo menos três determinações de HBA_{1c} (n=19) foi de $11,2 \pm 5,6\%$ ($P = 0,0000$), sendo de 10,5 (2,3 - 16,8), $P = 0,0001$, para o grupo que permaneceu em bom controle (n=12) e de 11,0 (3,7 - 21,4), $P = 0,0006$, para o grupo que mudou o grau de controle (n=6). Não observamos diferença entre os dois grupos ($P = 0,9$).

Discussão

O presente trabalho consistiu em uma análise da variabilidade do controle glicêmico em crianças e adolescentes com DM1, regularmente atendidos durante o ano de 1998, num Centro de Referência para a doença do município do Rio de Janeiro. Dessa 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_{1c} realizadas por paciente. Esses fatos poderiam explicar a ausência de diferença do controle metabólico entre os grupos pré-púbere e púbere, ao contrário do que é freqüentemente descrito⁴.

Adotamos a classificação do controle glicêmico baseada no índice descrito por Chase¹⁰, cujos parâmetros de bom controle (índice menor que 1,33) são superiores ao proposto pela ADA⁷ como objetivo terapêutico, isto é, valores de HBA_{1c} menores que 7%, que corresponderiam a um índice de 1,16¹¹. Essa opção foi decorrente do fato de que neste trabalho são propostos critérios que permitem classificar o controle glicêmico nas categorias bom, regular e péssimo; além disso, a utilização de um índice facilita a comparação com os trabalhos que utilizam diferentes metodologias de determinação de HBA_{1c}. Enfatizamos também que a ADA⁷ propõe que, a partir de um índice de 1,33, medidas terapêuticas adicionais devam ser consideradas.

Não observamos associação entre HBA_{1c}, sexo e puberdade, confirmando dados anteriores de nosso ambulatório¹² e de outros centros, no que diz respeito à puberdade¹³. Neste nosso trabalho anterior, a HBA_{1c} também não foi associada ao número de consultas por ano, cor e número de injeções de insulina por dia. Possivelmente, nenhum paciente de nossa amostra estava em fase de lua de mel do diabetes mellitus porque, apesar de o grupo que tinha menos de dois anos de duração do diabetes utilizar menor dose de insulina, não observamos diferença na HBA_{1c} nos pacientes deste grupo em comparação aos demais.

No presente estudo a média de HBA_{1c} foi de 8,04% (índice de 1,29), semelhante à descrita na Bélgica³, de 6,6% (índice de 1,2) e inferior à descrita em outros estudos, em corte transversal com crianças e adolescentes, realizados na França⁵, de 8,97% (índice de 1,42) e multicêntrico na Europa, Japão e Estados Unidos⁴, de 8,6% (índice de 1,36). No DCCT, pacientes com mais de 13 anos de idade em terapia e suporte multidisciplinar intensivo tinham no final do estudo uma HBA_{1c} de 7,1% (índice de 1,17). A comparação de nossos resultados com os descritos acima demonstra que nosso atendimento está resultando em um controle glicêmico satisfatório. Apesar de a maioria de nossos pacientes permanecer durante o ano em bom controle, cinco pioraram ou permaneceram em controle péssimo o que não foi associado ao número de determinações de HBA_{1c}. Das variáveis analisadas, observamos um menor incremento na dose de insulina e um maior tempo de duração do diabetes nos pacientes que permaneceram em bom controle em comparação aos que permaneceram em controle péssimo. Isso possivelmente foi decorrente do fato de dois pacientes do último grupo terem menos que oito meses de duração do diabetes, estando ainda em fase de ajuste da dose de insulina. Do grupo que permaneceu em bom controle, apenas 25% mantiveram todas as HBA_{1c} normais, 43,75% dos pacientes tiveram apenas um valor de HBA_{1c} nestes

parâmetros, e 31,25% não tiveram nenhum valor de HBA_{1c} normal. Esses dados são semelhantes aos descritos na Inglaterra em estudo retrospectivo de 9 anos em adultos com DM1⁶. Neste trabalho, apenas 3,3% dos pacientes mantiveram HBA_{1c} sempre compatível com bom controle (índice de 1,14), 21,3% mantiveram a média de HBA_{1c} e até 43% tiveram pelo menos uma HBA_{1c} nestes parâmetros. Esses dados ratificam a dificuldade que temos em manter nestes pacientes a glicemia próxima ao normal em nível ambulatorial; ratificam também que há uma importante flutuação da HBA_{1c}, mesmo em pacientes em bom controle glicêmico. Isto é demonstrado pelo significativo coeficiente de variação intra-individual da HBA_{1c} que observamos em todos os pacientes em geral. Não observamos diferença no coeficiente de variação intra-individual da HBA_{1c} entre os pacientes que persistiram em bom controle e os que modificaram o nível de controle glicêmico. Este achado poderia ser decorrente do número reduzido de pacientes que realizaram três determinações de HBA_{1c} durante o ano de 1998, como também de haver uma tendência de os pacientes apresentarem flutuações da glicemia em um mesmo nível de controle. Esta última hipótese está condizente com nossos dados, já que a maioria de nossos pacientes (70,4 %) persistiu com o mesmo nível de controle durante 1998. A variabilidade da HBA_{1c} 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 intensiva².

O presente trabalho permite inferir que o atendimento em nosso centro, apesar de todas as dificuldades inerentes aos pacientes de hospital público e à própria instituição, alcançou resultados favoráveis, no que se refere ao controle glicêmico, em um ano de acompanhamento de crianças e adolescentes com DM1. Acreditamos importante que estudos prospectivos analisem a incidência de complicações microvasculares do diabetes, considerando não só o nível, mas também a variabilidade do controle glicêmico em pacientes com DM1.

Referências bibliográficas

1. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilhto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999; 22:1066-70.

2. 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.
3. Dorchy H, Roggemans MP, 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.
4. 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.
5. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, Gendraul B, Carel JC, 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.
6. 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.
7. 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.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-301.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
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. Silva Jr. GR, Fucks 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.
13. Donaghue KC, Fung ATW, Hing S, Fairchild J, King J, Chan A, Howard NJ, Silink M. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:77-80.

Endereço para correspondência:

Dra. Marília B. Gomes

Estrada da Barra, 1006 - bl.3/502

Rio de Janeiro – RJ – CEP 22648-900

Fax: 21 204.2343 – E-mail: mariliab@uerj.br