

MARIO LUIZ MAROCHI

HEMOGLOBINA GLICOSILADA

Comparação com Outros Parâmetros Clínicos e Bioquímicos
Utilizados para a Avaliação do Controle de Pacientes
Pediátricos com Diabetes Mellitus Insulinodependente

Dissertação de Mestrado em Pediatria
apresentada à Universidade Federal do
Paraná.

— DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA —

CURITIBA
1984

Dedico este trabalho

A meus pais e
a Arceli

AGRADECIMENTOS

Várias foram as pessoas que contribuíram para a reali
zação deste trabalho; a todos o autor expressa a sua grati
dão, e de modo especial.

Ao Dr. Romolo Sandrini Neto
- Orientador -

Ao Dr. Antonio Franco, pela orientação bioquímica e
pela atenção dedicada.

Ao Prof. Laertes Francisco Marochi, pela revisão do
texto.

Ao Sr. Marco Aurélio A. R. Santos, pelo auxílio no pre
paro dos gráficos.

A Srta. Marilene Cruz de Melo, pelo auxílio na organi
zação do material bibliográfico.

A Sra. Suely Terezinha Kaminski Luiz, pelo trabalho de
datilografia.

Ao Prof. Henrique S. Koehler pela orientação na análi
se estatística.

e aos colegas do curso de pós-graduação, pelo apoio e
incentivo.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
- CONTROLE DO DIABETES E SUA INFLUÊNCIA NAS COMPLICAC <u>Õ</u> <u>ÇÕES</u> TARDIAS	6
- MÉTODOS UTILIZADOS PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLE . . .	11
OBJETIVOS	18
CASUÍSTICA E METODOLOGIA	20
RESULTADOS	31
1. Parâmetros Clínicos	32
2. Parâmetros Bioquímicos	35
3. Análise de correlação entre Hemoglobina glicosila <u>d</u> <u>da</u> e outros parâmetros	39
DISCUSSÃO	46
- PARÂMETROS CLÍNICOS.	47
1. Alimentação.	47
2. Crescimento.	51
3. Sintomas clínicos	53
4. Intercorrências.	56
- PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.	58
1. Hemoglobina glicosilada.	58
2. Glicosúria	62
3. Glicemia	65
4. Lipídios totais, colesterol e triglicerídios . . .	70
5. Lipoproteínas	76

CONCLUSÕES	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	86
ANEXOS.	95

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus é uma doença crônica que afeta a utilização de energia, caracterizada por intolerância aos carboidratos, bem como, alterações no metabolismo das proteínas e dos lipídios ²⁵.

Atualmente, o diabetes mellitus pode ser dividido em 2 grandes grupos:

1. Diabetes Mellitus não insulino dependente (DMNID, tipo II):
usualmente, de início insidioso e oligossintomático, podendo passar muito tempo sem cetoacidose na ausência de terapia insulínica. Em 80% dos casos existe obesidade e é de caráter familiar aparentemente autossômico dominante. É raro antes da idade adulta ^{80, 85}.
2. Diabetes Mellitus Insulino dependente (DMID, tipo I):
caracteriza-se por deficiência de insulina, início súbito, hiperglicemia severa, catabolismo e desenvolvimento de cetose, se não for instituída a insulino terapia. Seu início é típico da infância ou adolescência, embora possa ocorrer em qualquer idade. Está associado a antígenos de histocompatibilidade, Human Leucocyte Antigens (H.L.A) auto-imunidade, presença de anticorpos circulantes para as ilhotas do pâncreas e com a insulino dependência ^{80,85}.

O que determina toda a manifestação clínica do DMID é a secreção pancreática de insulina ausente ou muito diminuída. Os mecanismos responsáveis por esta alteração não são bem conhecidos, mas podem estar relacionados com:

1. Auto-imunidade: a associação deste diabetes com antígenos de histocompatibilidade, (H.L.A.), tem sido demonstrada por diversos autores ^{25,42,48,62,86,91}.
2. Fatores ambientais: existem evidências da associação de alguns vírus com o desencadeamento do DMID. Vírus como o da rubéola, da parotidite epidêmica e coxsackie B têm sido implicados ^{69, 96}.

Os dados mais recentes que sugerem uma possível etiologia para o DMID, embora estejam ainda no domínio da pesquisa e comprovação científica, indicam que a herança de certos genes associados ao sistema HLA, conferem uma predisposição para a doença auto-imune a qual seria desencadeada por um fator ambiental, provavelmente um vírus. ⁹¹.

As alterações fisiopatológicas da doença são determinadas pela falta de insulina, cujas ações classicamente conhecidas são: a) aumento da permeabilidade da membrana celular, facilitando a entrada de glicose na célula; b) aumento do consumo intracelular de glicose; c) inibição da liberação de glicose pelo fígado, por inibição da glicogenólise e gliconeogênese; d) estímulo da síntese protéica; e) aumento da lipogênese e inibição da lipólise ^{25, 62, 91}.

Com estes conhecimentos, é fácil prever a seqüência de eventos que acontecerão decorrentes da deficiência de insulina:

1. Diminuição da entrada de glicose na célula e da sua utilização intracelular, levando à hiperglicemia, glicosúria, diurese osmótica e desidratação;
2. Catabolismo protéico exagerado, levando a um aumento de aminoácidos circulantes, com conseqüente favorecimento da gliconeogênese;
3. Diminuição da lipogênese e aumento da lipólise, os quais fazem aumentar na circulação os lipídios totais, o colesterol, os triglicerídios e os ácidos graxos livres. O excesso de ácidos graxos vai determinar um aumento na produção de corpos cetônicos, levando à acidose metabólica e à cetonúria.

Além da falta de insulina, outros hormônios de ação catabólica como glucagon, cortisol e catecolaminas atuam acentuando as alterações metabólicas do DMID ^{25, 62}.

O Diabetes Mellitus entre as doenças crônicas, é uma das que mais acometem a população geral. Estudos epidemiológicos mostram que aproximadamente 2 a 4% da população americana tem diabetes ²⁵.

Do total de diabéticos, 5% estão abaixo de 16 anos de idade.

Nos Estados Unidos ela é considerada a doença endócrino-metabólica mais comum na infância, afetando cerca de 100 a 200 mil indivíduos abaixo dos 20 anos ²⁵.

As taxas de prevalência indicadas pelos vários autores vão de 1.3 por 1000 para as crianças abaixo dos 17 anos a 1.6 por 1000 para os abaixo de 25 anos, mostrando que a distribuição dos casos tem relação positiva com a idade ^{18, 91}.

Em países europeus, a incidência é mais ou menos a mesma, como mostram os dados publicados por Lestradet e Besse ⁵⁹. França: 0,24 por mil, Itália: 0,26 por mil, Espanha: 0,25 por mil, Polônia: 0,42 por mil, Inglaterra: 2,00 por mil, etc, em indivíduos abaixo de 20 anos.

Embora no Brasil não existam dados epidemiológicos a este respeito, as evidências levam a crer que não há razão para a frequência ser diferente dos países europeus ou norte-americanos.

Não há relato de diferença na incidência entre os sexos e nem relação com a condição sócio-econômica.

Além da alta incidência da doença, a importância de se estudar o Diabetes Mellitus está fundamentada em 2 fatos principais que são:

1. As pessoas diabéticas são 25 vezes mais propensas à cegueira, 17 vezes mais à doença renal, 5 vezes mais à gangrena e 2 vezes mais à doença cardíaca do que a população geral ⁶⁰.

Sabe-se no entanto que, apesar desta alta incidência de complicações, elas podem ter uma sobrevida praticamente normal por longos períodos ⁷⁷.

2. As evidências acumuladas nos últimos anos, tanto do ponto de vista clínico, como do experimental e bioquímico, relacionam o desenvolvimento das complicações tardias do Diabetes com o grau de controle dos distúrbios metabólicos. Isto faz com que, de um modo crescente, os médicos que tratam de crianças diabéticas, tenham a responsabilidade e a preocupação constantes de manterem o seu metabolismo o mais próximo possível do normal.

CONTROLE DO DIABETES E SUA INFLUÊNCIA NAS COMPLICAÇÕES TARDIAS:

O objetivo do controle do Diabetes é o de restaurar a homeostase metabólica ⁶³.

A intensidade com que a qualidade deste controle interfere nas complicações tardias, continua sendo objeto de muita discussão em toda literatura mundial. O questionamento feito pelos vários autores é se o benefício de um controle mais rígido está suficientemente provado para justificar o risco de produzir hipoglicemias. Isto tem sido bastante difícil de se concluir em razão da falta de critérios definitivos para a quantificação tanto do grau de controle como das complicações. As controvérsias existentes neste campo são o resultado da falta de um estudo prospectivo bem orientado. As evidências clínicas que apóiam a necessidade de um controle mais rígido para prevenir

as complicações vasculares tardias são pouco convincentes uma vez que poucos diabéticos foram ou têm sido rigidamente controlados ^{66, 74, 89, 99}.

Por outro lado, sabe-se que não existem evidências para o contrário, isto é, que as complicações tardias são independentes do grau de controle da glicemia.

Autores como Siperstein et al. ⁸⁹ acham que os médicos devem pesar bem os efeitos de um tratamento mais agressivo com insulina, pela possibilidade de desencadear hipoglicemias catastróficas e principalmente, por não garantir a prevenção das complicações.

Alguns autores acham que o controle mais rígido só é válido em pacientes que não apresentem obstáculos psicológicos, sociais ou culturais pois uma maior rigidez no controle poderia, além de causar hipoglicemias freqüentes, levar a sérios problemas emocionais ^{62, 91, 99}.

As principais dúvidas com relação à importância do controle mais rígido na prevenção das complicações tardias do Diabetes que ainda geram discussões entre muitos pesquisadores foram levantados por Albrink et al ³ e por Marble ⁶⁶:

1. Por que nefropatia e retinopatia são vistas ocasionalmente na época do diagnóstico da doença?
2. Por que pacientes bem controlados desenvolvem doenças vasculares e outros, mal controlados, não?

3. Se a anormalidade vascular pode estar presente em "pré-diabetes" isto não seria uma evidência de que um fator independente para a doença vascular seja herdado?
4. Se a falta de insulina predispõe à doença vascular, qual seria este mecanismo?
5. As complicações tardias do Diabetes são secundárias ao defeito metabólico de carboidratos, a um erro no metabolismo das gorduras, ou a alguma lesão primária responsável por ambos, Diabetes e suas complicações?

Alguns autores propuseram explicações para algumas destas interrogações. Spiro ⁹² por exemplo, propôs que pela falta de insulina e excesso de glicose, ocorre um aumento na quantidade de glicoproteínas, as quais são depositadas na membrana basal dos pequenos vasos.

Albrink et all. ³ em estudo retrospectivo de 30 anos, concluíram que o aumento dos triglicerídios parece estar relacionado com aterosclerose ou doença de grandes vasos.

Embora as explicações dadas por estes dois autores, as dúvidas sobre as demais interrogações ainda persistem.

Ainda que os vários estudos clínicos feitos para demonstrar o efeito benéfico do bom controle, quando submetidos à uma análise crítica sejam inconclusivos, a impressão que permanece entre a maioria dos diabetologistas é a de que o bom con

trole da glicemia poderá prevenir ou diminuir as complicações vasculares tardias, tanto que a "American Diabetes Association" a partir dos últimos anos, tem adotado esta política ¹⁷.

Os argumentos freqüentemente apresentados para defender a necessidade de um bom controle do paciente diabético são:

1. Hiperglicemia é ou está associada com o acúmulo de sorbitol no tecido vascular e com a presença de altas taxas de hemoglobina glicosilada ^{100, 105}.
2. A redução da glicemia pela terapêutica insulínica ou pelo transplante das ilhotas de pâncreas previne ou minimiza a formação de lesões renais em animais ⁶⁷.
3. Nefropatia diabética não ocorre nos primeiros anos de doença ¹⁷.
4. As evidências clínicas mostram que o controle mais rigoroso da glicemia previne as microangiopatias, apesar dessas evidências, segundo alguns autores, serem inconclusivas ^{8, 89}.

Além desses argumentos, Bloodworth⁹, estudando necrópsias de 10 cães com Diabetes experimental após 1 a 5 anos de doença com mau controle, observou que todos tinham glomeruloesclerose difusa e que 7 deles apresentavam lesões nodulares características.

Hardin, et all. ⁴⁴, estudando 140 pacientes diabéticos com início na infância e duração de 10 a 29 anos de doença, concluem

que o único fator identificável e que tem relação significativa com a incidência e severidade de retinopatia é o grau de controle da doença.

Em um estudo retrospectivo de Keiding et al.⁵² em 451 pacientes, notou-se que nos melhores controlados, as complicações vasculares foram menos comuns e menos severas quando comparadas com os mal controlados.

Apesar dos vários argumentos e questionamentos sobre a importância do bom controle na prevenção das lesões tardias no Diabetes, tem sido de consenso geral aceitar que, se o melhor controle não evita as complicações, ele, pelo menos, minimiza ou as retarda. Se levarmos em conta a possibilidade presente de que novos meios de tratamento conduzirão a sobrevidas mais longas e até à cura do Diabetes, por meio de novas técnicas terapêuticas, como bomba de insulina e transplante das ilhotas de LANGERHANS devemos preocupar-nos cada vez mais com a melhoria do controle e com o retardamento destas complicações para que, quando estas novas técnicas e medidas forem aplicáveis em grande escala, estes pacientes possam usufruir destes benefícios sem estarem com seqüelas graves. Se nos voltarmos para o pediatra que atende pacientes diabéticos, a responsabilidade passa a ser ainda maior e daí a importância de se buscar novos métodos para se avaliar de maneira fiel a qualidade deste controle, antes de instaladas as complicações.

A busca de novos métodos que realmente informem o grau de controle do paciente diabético é importante para encontrar

mos o meio termo entre o controle excessivamente rígido, que de terminaria hipoglicemias e problemas psicológicos e o mau con trole, determinando a presença de cetoacidose ou complicações vasculares precoces.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLE:

Os parâmetros comumente utilizados para a avaliação do controle de pacientes diabéticos na infância, são, segundo os principais autores, os clínicos, a glicemia, a glicosúria, a ce tonúria, os lipídios e o crescimento ^{26, 104}.

1. Parâmetros clínicos: o objetivo do tratamento deve ser o de manter os pacientes sem polidípsia, polifagia, poliúria e sem determinar hipoglicemias ²⁶. No entanto, estes dados são subjetivos e sua avaliação vai depender muito do grau de informação da criança e dos familiares e da familiari dade do médico com o paciente.
2. Avaliação do crescimento: a insulina é um hormônio essen cial para o crescimento físico normal pois atua sinergica mente com o hormônio de crescimento, promovendo anabolis mo protéico, multiplicação e aumento do tamanho celular ²⁵.

Segundo Drash ²⁶ a manutenção do crescimento e da matu ração sexual são um dos melhores indicadores da adequação da homeostase energética, e o declínio destes índices pode ser cor rigido pela correta administração de insulina e com a normali zação da nutrição.

Como o crescimento é um parâmetro de saúde a longo prazo, seu declínio reflete alterações já ocorridas devido ao mau controle, não sendo portanto um parâmetro de avaliação útil no manejo diário destes pacientes.

3. Glicemia: A normalização da glicemia deve ser tentada no paciente diabético ¹⁷.

Medidas isoladas da glicose sanguínea, entretanto, não são índices adequados para se avaliar a qualidade do controle devido à sua extrema variabilidade ⁶³ e ao fato de que ela nos dá a noção de como está o metabolismo do paciente diabético, apenas no momento de sua realização e não reflete o controle metabólico nos demais períodos.

4. Glicosúria: é um dos exames mais freqüentemente utilizados para se fazer a adequação da dose de insulina e para se avaliar o controle do diabetes. Tomando como base a glicosúria de 24 horas, medidas em gramas por dia, tem sido sugerido ¹⁰⁴ que pacientes bem controlados poderiam ter uma perda urinária de glicose de 0 à 25 g/dia; os regularmente controlados, até 50 g/dia e os mal controlados, acima de 100 g/dia.

Alguns autores encontraram valores paradoxais entre glicemia e glicosúria e variações de controle de bom até mau no mesmo dia e no mesmo paciente, quando avaliado por estes dois parâmetros, e concluem que a determinação da glicose, tanto no sangue quanto na urina, podem ser úteis como um guia no mane

jo" da doença tanto para o médico como para o paciente; porém, não como medida de avaliação do grau de controle da doença ^{63,64}.

5. Lipídios sanguíneos: os estudos feitos a respeito de sua utilização como parâmetro de avaliação do grau de controle do paciente diabético, têm sido bastante conflitantes: alguns autores ^{21,65,90,94} encontraram aumento significativo de elementos como colesterol, triglicerídios e beta lipoproteínas e uma diminuição de alfa lipoproteínas nos pacientes diabéticos quando comparados com normais e concluíram que estas alterações poderiam estar relacionadas com o grau de controle. Outros autores, entretanto, demonstraram que, em pacientes diabéticos, os níveis de colesterol e triglicerídios foram similares aos controles pareados por sexo e idade e que a concentração de alfa lipoproteínas foi significativamente maior ⁷.

Já Kennedy et all. ⁵³ concluíram que a concentração de HDL colesterol (alfa lipoproteína) foi semelhante aos normais e que esta fração lipoprotéica não tinha relação com o controle do Diabetes.

Em decorrência da grande variabilidade de resultados obtidos pelos diversos autores e das evidências claras de que estes parâmetros atualmente em uso (clínicos, glicemia, glicosúria, crescimento e lipídios séricos), embora úteis, são insuficientes para a avaliação da qualidade de controle dos pacientes diabéticos, é que se tem tido muita dificuldade em se encontrar uma relação de causa e efeito entre controle e complicações tardias da doença.

A falta de um método que possa ser eficaz para um estudo a longo prazo das relações controle-complicações e também útil para a avaliação diária do paciente diabético, aumenta estas dificuldades. A utilização de um novo teste, a dosagem de hemoglobina glicosilada, como indicador do nível plasmático de glicose por um período prolongado de tempo, surge atualmente, como possibilidade de ser um método capaz de mostrar estas relações de causa e efeito e também de nos dar a idéia da qualidade do controle a curto prazo.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA:

Rahbar, em 1968⁸² estudando a ocorrência de hemoglobinas raras em 1200 pessoas, encontrou, em 2 delas, uma hemoglobina que na eletroforese caminhava para o polo positivo, adiante da hemoglobina A, e observou que estas 2 pessoas eram diabéticas. Passou, então, juntamente com outros colaboradores⁸³, a estudar pacientes diabéticos e isolaram esta hemoglobina, cuja mobilidade cromatográfica era maior e a denominaram de "hemoglobina diabética", atualmente conhecida como "Fast hemoglobina" ou hemoglobina A_{1c}.

Mais tarde, verificou-se que esta hemoglobina já havia sido descrita por Allen et all., em 1958⁵.

Nas pessoas adultas, a quase totalidade das hemoglobinas contidas nas hemácias é de hemoglobina A, a qual compõe mais de 90% delas. As restantes (8 a 10%) são formadas por HbA_{1c} (4 a 6%), HbA_{1a} e HbA_{1b} (1 a 2%) e, possivelmente, por outros componentes menores³⁹.

O termo genérico para definir estas hemoglobinas menores é o HbA₁, que são idênticas à hemoglobina A, exceto pela presença a mais de uma molécula carregada negativamente cuja posição é no N-terminal final da cadeia beta. Esta substância responsável pela carga negativa, na HbA_{1c}, foi identificada, em 1975¹⁵ como sendo uma molécula de glicose que, ao se ligar ao N-terminal através duma base de Schiff, forma uma "hemoglobina glicosilada"¹⁰.

Existem evidências convincentes de que a glicosilação da hemoglobina A ocorre durante toda a vida das hemácias, na circulação periférica. Como demonstraram Fitzgibbons et all.³⁰, os eritrócitos mais velhos de pessoas normais e com diabetes apresentam um aumento significativo das hemoglobinas A_{1a}, A_{1b} e A_{1c}, quando comparados com os eritrócitos mais jovens.

Bunn et all.¹⁶ encontraram níveis reduzidos destas mesmas hemoglobinas nos pacientes cujos eritrócitos tinham um tempo de vida diminuído por hemólise.

Esta forma lenta de glicosilação é característica de uma reação não enzimática e irreversível, sendo que a sua manutenção depende da concentração de glicose sanguínea.

Com relação aos 2 componentes menores destas hemoglobinas, alguns autores levantaram a possibilidade de que elas (HbA_{1a} e HbA_{1b}) fossem precursoras da HbA_{1c}, e com isto surgiu a dúvida de se a glicose reagia diretamente com o N-terminal ou se algum intermediário poderia estar envolvido neste processo⁴³,
95.

Mais recentemente, porém ⁶⁸, verificou-se que ambas (HbA_{1a} e HbA_{1b}) são também modificações pós translacionais da HbA, demonstrando que elas não são intermediárias na formação da hemoglobina A_{1c} e que esta é formada por reação direta da hemoglobina com a glicose.

Em estudos mais recentes verificou-se que as posições N-terminais não são as únicas que participam do processo de glicosilação ^{36, 88}, e que outras proteínas, além da hemoglobina podem sofrer esta glicosilação ¹⁴.

A glicosilação, em se tratando então de uma reação irreversível, uma vez formada a hemoglobina A₁ ela só desaparece com a morte da hemácia e, por isto, sua determinação reflete o nível cumulativo de glicose de algumas semanas a 2 ou 3 meses.

Baseados nestes fatos, Koenig et all. ^{57, 60} Gabbay et all. ³⁵ e outros ⁸⁷ propuseram a sua utilização como parâmetro de avaliação do controle de pacientes diabéticos. A partir destas perspectivas, vários estudos têm sido realizados neste sentido, e várias técnicas propostas ¹³ com uso, inclusive, de "Kits" que simplificam a feitura do exame a partir da técnica originalmente descrita por Trivelli e colaboradores ¹⁰⁰ pois esta era de difícil e árdua execução tornando-se inviável para aplicação prática ou diária. Em nosso meio, os estudos iniciais foram realizados por Cortes e colaboradores (24) em 1980.

Admitindo-se então:

1. que a melhora do controle seja importante, se não para evi

tar as complicações tardias do diabetes, pelo menos para retardá-las ou minimizá-las;

2. que o estudo do diabetes deva ser uma preocupação constante devido à sua alta incidência e às perspectivas de que novas técnicas terapêuticas possam proporcionar sobrevidas melhores, mais longas e até a cura da doença;
3. que a busca de novos métodos, que nos dêem uma avaliação efetiva ou no mínimo mais fiel em relação ao controle do paciente diabético, deva ser insistentemente realizada, é que definimos os objetivos do nosso trabalho.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Estudar a correlação entre Hemoglobina Glicosilada e os demais parâmetros clínicos e bioquímicos classicamente utilizados para a avaliação do controle de pacientes com Diabetes Mellitus Insulinodependente.
2. Analisar os parâmetros bioquímicos utilizados para a avaliação do controle dos pacientes com Diabetes Mellitus Insulinodependente.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

CASUÍSTICA

POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA:

Pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulino dependente acompanhados pela especialidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, no Hospital de Clínicas.

POPULAÇÃO DE ESTUDO:

Foram estudadas 51 crianças com idade variando de 1 ano e 10 meses a 18 anos e 11 meses, com média de 10.3 anos, sendo 28 do sexo masculino e 23 do sexo feminino.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Os critérios adotados para excluir pacientes de nossa amostragem foram: 1) pacientes com seguimento, no Departamento, inferior a 2 meses; 2) pacientes que não retornaram para avaliação no período de 1 1/2 a 3 meses.

GRUPO CONTROLE:

Fizeram parte deste grupo 51 crianças clinicamente normais e sem antecedentes familiares de diabetes, as quais foram

pareados por sexo e idade, sendo a idade com diferença inferior a 6 meses e a média neste grupo, foi de 10.0 anos.

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO:

A grande maioria dos pacientes é oriunda do interior do Estado, de zona rural, ou da periferia da cidade de Curitiba e segue uma orientação básica quanto ao tratamento e seguimento, que consta do seguinte:

- A) Insulinoterapia: a base da terapêutica insulínica utilizada pela especialidade consta de uma aplicação diária de insulina NPH, feita pela manhã, junto com a primeira refeição. O ajuste das doses é baseado nos resultados de avaliação de glicosúria e cetonúria, as quais são realizadas com os reativos de Benedict, Rothera e Hidróxido de Amônio. Esta avaliação é realizada 3 a 4 vezes ao dia, antes das principais refeições e dependendo dos resultados, ajusta-se a dose de insulina, na manhã seguinte, de acordo com o esquema exemplificado em anexo.

Hora	Glicosúria	Cetonúria	Observações
7	+ +	-	Considera-se
12	+	-	"normal" e por
15	+ +	-	isto mantém-se
19	+ +	-	a mesma dose.
7	+ + +	-	Glicosúria elevada, mas
12	+ +	-	sem cetonúria; espera-se
15	+ + + +	-	mais um dia. Se voltar a
19	+ + +	-	dar elevada, aumenta-se 2 U. no 3º dia.
7	+ + + +	+	Como além da elevação
12	+ + +	-	da glicosúria apresenta
15	+ +	-	cetonúria, aumenta-se
19	+ + +	-	2 U. já na manhã seguinte.
7	-	-	Glicosúria negativa,
12	+ +	-	mesmo que uma única
15	-	-	vez ao dia, diminui-se
19	+	-	2 unidades.
7	+ +	+	Glicosúria negativa com
12	-	-	cetonúria; diminui-se
15	+ + +	-	4 U., pois este resulta
19	-	-	do é interpretado como fenômeno de Somogy (ce tonúria Paradoxal).

Embora seja esta a orientação básica, alguns pacientes são mantidos com glicosúria negativa 1 ou 2 vezes ao dia, enquanto outros diminuem a dose com glicosúria de (+) pois nesta situação já manifestam sintomas de hipoglicemia. Da mesma forma, alguns pacientes aumentam a dose de insulina, mesmo que apresentem glicosúria de (+++) uma única vez.

B) Alimentação: a orientação alimentar dada aos pacientes diabéticos acompanhados pelo Departamento, obedece aos seguintes critérios, que são os preconizados principalmente por François & Gillet ³², e considerados por eles, como de boa qualidade:

1. a alimentação deve ser normal e não fixada previamente, em termos de calorias, porém, com distribuição adequada de carboidratos, proteínas e lipídios;
2. ela deve ser fracionada, isto é, refeições pouco abundantes e várias vezes ao dia;
3. devem ser evitados açúcares de absorção rápida, admitindo-se exceções apenas em ocasiões especiais como festas, aniversários, etc;
4. deve ser controlado o fornecimento lipídico e as gorduras saturadas de origem animal.

C) Exercícios: a atividade física é recomendada e deve ser progressiva antes de alcançar uma eventual participação em competições. Como os exercícios podem aumentar a absorção de

insulina no seu local de aplicação, devido ao aumento do fluxo sanguíneo ⁹¹, recomenda-se aplicá-la em locais que não serão muito utilizados durante a realização do exercício. Outra recomendação importante feita aos pacientes é de que aqueles que irão praticar qualquer tipo de exercício devem ter sempre à mão alguma fonte de hidrato de carbono, para evitarem eventuais hipoglicemias. Com exceção de esportes perigosos como natação em mar aberto, por exemplo, nenhum outro tipo de atividade física é contra-indicada.

D) Controle e seguimento: os pacientes acompanhados no Departamento são treinados na aplicação da insulina, bem como na realização e interpretação das pesquisas de glicosúria e cetonúria. Após este treinamento prévio, o seguimento ambulatorial é realizado dentro de 15 a 30 dias nos primeiros 3 meses e em seguida, com intervalos de aproximadamente 3 meses. Além da avaliação clínica completa, da dosagem de glicemia e de glicosúria de 24 horas, feitas em todo retorno, no mínimo a cada 6 meses são realizadas dosagens de lipídios totais, colesterol e triglicerídios e pelo menos a cada 2 anos eletrocardiograma, eletroencefalograma, exame de fundo de olho e proteinúria de 24 horas com a finalidade de avaliar a qualidade do controle e detectar precocemente as complicações da doença.

METODOLOGIA

Em todo paciente diabético vindo ao ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e que tinha seguimento na especialidade, superior a 2 meses, eram feitas avaliação clínica bem como do

sagens de glicemia de jejum e glicosúria em urina de 24 horas e então marcado um retorno para um período mínimo de 1 ¹/₂ meses e máximo de 3 meses. Neste retorno foram feitos 2 tipos de avaliações da qualidade do controle:

1. Avaliação clínica: o exame clínico completo foi realizado pelo autor e dado ênfase aos seguintes parâmetros:

- relato ou não de poliúria, polidípsia, polifagia e nictúria.
- relato ou não de sintomas de hipoglicemia como fome intensa fora do horário, astenia, sudorese, irritabilidade sem causa aparente, palidez, tremores, alteração do comportamento, lipotímia e convulsões.
- Intercorrência: considerou-se como intercorrência qualquer tipo de manifestação clínica não relacionada com diabetes, independente de ser manifestação grave ou não.
- Crescimento: se estava ou não mantendo um mesmo canal de crescimento pela tabela de Tanner et all. ⁹⁸ e se estava abaixo ou acima do 3º percentil.
- Alimentação: se tinha horário para se alimentar, se havia distribuição normal de carboidratos, gorduras e proteínas na dieta e se cometiam abusos com os hidratos de carbono. Para efeito de uma avaliação mais objetiva e de análise estatística, estes parâmetros clínicos foram divididos e considerados da seguinte maneira, sendo dado aos itens pontos de 1 a 5, conforme a sua gravidade.

CRESCIMENTO:	Mantendo um mesmo canal	1
	Desviando para cima	2
	Desviando para baixo.	3
INTERCORRÊNCIAS:	Sem intercorrências	1
	Com intercorrências	2
ALIMENTAÇÃO:	<u>Adequada</u> , segue horário e preenche os pa râmetros de boa qualidade	1
	<u>Regular</u> : preenche os parâmetros anterio res, porém comete abusos com hidratos de carbono.	2
	<u>Inadequada</u> : comete abusos freqüentes com hidratos de carbono ou lipídios, ou pouca proteína, ou sem horário ou alimentação hipercalórica	3

Foi considerado como apresentando horário adequado aque
les pacientes que fazem no mínimo 5 refeições ao dia; e alimen
tação de boa qualidade aqueles que seguem os parâmetros preco
nizados por François & Gillet (vide página 24).

CLÍNICA:	Sem sintomas.	1
	Sintomas de hipoglicemia.	2
	Poliúria, polidípsia ou nictúria ocasio nais.	3
	Polidípsia, poliúria ou nictúria + polifa gia	4
	Sintomas de hipoglicemia e de hiperglice mia.	5

2. Avaliação bioquímica: em todos os pacientes, foram realizadas as determinações de glicemia, glicosúria, estudos dos lipídios e dosagem de hemoglobina glicosilada.

- Glicemia e glicosúria de 24 horas: a determinação da glicemia de jejum foi realizada em sangue venoso heparinizado, colhido antes da aplicação da insulina.

Para a determinação da glicosúria, a urina foi diluída a 1:100 com água destilada.

A glicose em ambas foi dosada pelo método da Orto-toluidina, após prévia desproteïnização ⁴⁷.

- Estudo de lipídios: para este fim, o sangue foi colhido de veia periférica, sem anticoagulante, com jejum prévio de, no mínimo 10 horas, e os exames realizados após separação do soro por centrifugação. Os lipídios totais foram dosados pela reação da Sulfo-fosfo-Vanilina ^{19, 34, 55}; o colesterol pelo método de Huang modificado ⁸¹ e os triglicéridos pela técnica de Fletcher ³¹.

A eletroforese das lipoproteínas foi realizada de acordo com as técnicas de Baets e Lezy ⁶, Chin e Blankenhorn ²², Kampen e Ploeg ⁵⁰ e Messerschmidt e Sedee ⁷⁰.

- Hemoglobina Glicosilada: a sua determinação foi realizada com sangue venoso heparinizado, colhido em jejum e antes da aplicação da insulina. Seus valores foram obtidos em percentagem do total de hemoglobina, por cromatografia de coluna, utilizando-se o "Kit" da "Isolab. Inc. Innovative Biochemical Methodology", com controle de temperatura ambiente para posterior utilização da tabela de conversão

para diferentes temperaturas, fornecida pelo próprio fabricante.

Após a eluição das 2 frações (hemoglobina glicosilada e "outras hemoglobinas"), a absorção foi lida em espectrofotômetro Coleman Júnior em 415 nm. Com a leitura da absorção feita em unidades de densidade ótica, a percentagem de hemoglobina glicosilada foi calculada pela seguinte fórmula, que faz parte das orientações contidas no "Kit".

$$\% \text{ Fast hemog.} : \frac{A}{A + 5H} \times 100\%$$

Onde "A" é a absorção da fração "fast hemoglobina" e "H" é a absorção das "outras frações" de hemoglobinas.

Todas as dosagens foram realizadas logo após a colheita do material.

GRUPO CONTROLE:

As determinações de glicemia de jejum e dos lipídios séricos foram realizadas em 51 controles com a finalidade de pareamento com os diabéticos.

A hemoglobina glicosilada foi determinada em apenas 36 controles, pois esta independe da idade e do sexo.

A glicosúria de 24 horas não foi determinada neste grupo.

TRATAMENTO ESTATÍSTICO

1. Foram efetuadas comparações de médias, dos parâmetros bioquímicos analisados, entre controles e diabéticos, utilizando-se o teste "t" de Student para a avaliação da significância estatística.
2. Foram feitas análises de correlação dos parâmetros clínicos e bioquímicos com a hemoglobina glicosilada, através do coeficiente de correlação de Pearson, sendo aplicado o teste "t" de Student para avaliar a significância estatística; realizou-se, quando desejado, estudo de regressão linear pelo método dos quadrados mínimos.

RESULTADOS

RESULTADOS

Os dados gerais sobre sexo e idade dos pacientes e do grupo controle estão contidos nos anexos.

1. DADOS CLÍNICOS

As tabelas de 1 a 5 evidenciam os dados clínicos dos pacientes.

TABELA 1 - Médias, desvios e desvios padrões do tempo de duração da doença, em anos, e da dose de insulina, em unidades por dia, no grupo de 51 diabéticos.

	\bar{x}	s_x	s	limites	
				inferior	superior
tempo de doença	3.92	0.38	2.75	0.41	10.0
dose de insulina	41.47	4.64	33.15	4.00	140.0

Os pacientes estudados apresentaram uma média de 3.92 anos de doença, e, na época da realização dos exames clínicos e bioquímicos, recebiam, em média 41.47 unidades de insulina por dia.

Nas tabelas 2, 3, 4 e 5, são apresentadas as frequências absolutas e percentuais dos parâmetros clínicos analisados nos 51 diabéticos.

TABELA 2 - Frequências absolutas e percentuais para o parâmetro "qualidade da alimentação".

Qualidade da alimentação	F. absoluta	F. relativa
alimentação adequada	24	47.1%
alimentação regular	7	13.7%
alimentação inadequada	20	39.2%
TOTAL	51	100.0%

Conforme a tabela 2, verificamos que apenas 47.1% dos casos apresentavam uma alimentação adequada e que uma percentagem alta de pacientes, 39.2% tinham alimentação inadequada.

TABELA 3 - Frequências absolutas e percentuais para o parâmetro "tipo de crescimento".

Crescimento	F. absoluta	F. relativa
mantendo um mesmo canal	36	70.6%
desviando para cima	4	7.8%
desviando para baixo	11	21.6%
TOTAL	51	100.0%

A tabela 3 evidencia que a grande maioria dos pacientes, 70.6%, apresentavam, na época de estudo, um bom desenvolvimento estatural.

TABELA 4 - Freqüências absolutas e percentuais para o parâmetro "intercorrências".

	F. absoluta	F. relativa
sem intercorrências	27	52.9%
com intercorrências	24	47.1%
TOTAL	51	100.0%

Conforme tabela 4, verificamos que 47.1% dos pacientes apresentaram algum tipo de intercorrência durante o período de 1 1/2 a 3 meses de seguimento. Entretanto, conforme anexo 1, a maioria delas eram de pouca gravidade como infecções de vias aéreas superiores e outras possíveis viroses. Uma percentagem pequena de pacientes apresentaram intercorrências mais importantes (vide anexo 1).

TABELA 5 - Freqüências absolutas e percentuais para o parâmetro "sintomas clínicos".

Sintomas clínicos	F. absoluta	F. relativa
Sem sintomas	14	27.5%
Sintomas de hipoglicemia	9	17.6%
Polidípsia e poliúria ou nictúria ocasionais	12	23.5%
Polidípsia, poliúria ou nictúria frequentes e polifagia	8	15.7%
Sintomas de hipoglicemia e de hiperglicemia, concomitantes	8	15.7%
TOTAL	51	100.0%

Cerca de 27% dos pacientes não apresentaram sintomas no período de estudo, enquanto que 39.2% apresentaram alguns sintomas relacionados com hiperglicemia, 17.6% sintomas de hipoglicemia e, aproximadamente, 15% concomitantemente sintomas de hipoglicemia e de hiperglicemia.

2. PARÂMETROS BIOQUÍMICOS:

As glicosúrias e as glicemias dos pacientes diabéticos estão expressos na tabela 6.

TABELA 6 - Valores médios, desvios e desvios padrões das glicemias e glicosúrias realizadas nas 2 consultas, nos 51 pacientes diabéticos.

Parâmetros bioquímicos	\bar{x}	s_x	s
glicosúria (g/dia) na 1ª consulta	59.72	6.03	42.25
glicosúria (g/dia) na 2ª consulta	64.64	6.37	45.10
glicosúria (g/dia) média das consultas	60.68	5.00	34.64
glicemia de jejum (mg/dl) na 1ª consulta	184.55	14.57	104.10
glicemia de jejum (mg/dl) na 2ª consulta	177.73	12.41	88.64

Os resultados expressos na tabela 6, evidenciam valores muito semelhantes para as glicosúrias e glicemias, nas 2 determinações.

Diferenças dos valores bioquímicos entre diabéticos e controles: as tabelas 7, 8 e 9 mostram valores médios, desvios e desvios padrões dos parâmetros bioquímicos analisados nos 2 grupos, diabéticos e controles, com as respectivas diferenças entre eles.

TABELA 7 - Valores médios, desvios e desvios padrões, da média das 2 determinações de glicemia de jejum nos diabéticos, da glicemia de jejum dos controles e da hemoglobina glicosilada em ambos os grupos, com as diferenças avaliadas pelo teste "t" de Student.

	Diabéticos			Controles			teste "t"
	\bar{x}	s_x	s	\bar{x}	s_x	s	
Glicemia média (mg/dl)	181.14	10.36	74.03	60.49	1.00	7.19	11.58++
Hemoglobina glicosilada (% do total)	13.45	0.33	2.37	7.21	0.10	0.62	15.35++

++ = p < 0.01

A tabela 7 evidencia a diferença altamente significativa entre os controles e diabéticos, tanto para o parâmetro glicemia como para a hemoglobina glicosilada, diferença esta mais evidente com a hemoglobina glicosilada.

TABELA 8 - Valores médios em mg/dl, desvios e desvios padrões dos lipídios totais, colesterol e triglicéridios, nos diabéticos e controles, com as respectivas diferenças entre eles pelo teste "t" de Student.

	Diabéticos			Controles			teste "t"
	\bar{x}	s_x	s	\bar{x}	s_x	s	
lipídios totais	631.35	14.23	101.67	500.34	7.57	54.06	8.12 ++
colesterol	184.81	4.97	35.53	151.57	2.12	15.15	6.15 ++
triglicéridios	53.81	3.00	21.42	45.92	1.64	11.74	2.31 +

+ p < 0.05

++ p < 0.01

A tabela 8 evidencia as diferenças estatisticamente significativas existentes entre o grupo controle e os diabéticos para os 3 parâmetros bioquímicos analisados, e que estas diferenças foram mais importantes com os lipídios totais e o colesterol.

TABELA 9 - Valores médios em mg/dl e em % do total, desvios e desvios padrões das lipoproteínas, nos diabéticos e controles, com as respectivas diferenças entre os grupos, avaliadas pelos teste "t" de Student.

	Diabéticos			Controles			teste "t"
	\bar{x}	s_x	s	x	s_x	s	
Beta em (mg/dl)	359.88	10.86	77.60	263.25	5.01	35.79	8.08 ++
Beta em (% total)	56.59	0.60	4.30	52.48	0.30	2.21	6.06 ++
Pré Beta (mg/dl)	116.88	2.41	17.22	94.21	2.21	15.83	6.92 ++
Pré Beta (% total)	18.66	0.28	2.05	18.83	0.34	2.43	-0.39 N.S.
Alfa em (mg/dl)	154.58	3.60	25.77	142.87	2.21	15.84	2.76 ++
Alfa em (% total)	24.73	0.49	3.53	28.67	0.37	2.70	-6.32 ++

N.S. = não significativo

+ = p < 0.05

++ = p < 0.01

Conforme a tabela 9, verificamos que as três frações de lipoproteínas, quando medidas em mg/dl, apresentaram diferenças altamente significativas entre os grupos controle e de diabéticos. Quando estas frações foram determinadas como percentagem do total de lipoproteínas, notamos que a fração Beta é significativamente mais elevada nos diabéticos.

ticos e que a fração Alfa é significativamente menor neste mesmo grupo de pacientes.

3. HEMOGLOBINA GLICOSILADA E PARÂMETROS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS: ANÁLISE DE CORRELAÇÃO.

Nas tabelas 10 e 11 são apresentados os resultados das análises de correlação da hemoglobina glicosilada com os demais parâmetros utilizados para a avaliação do grau de controle do diabetes.

TABELA 10 - Análise de correlação da hemoglobina glicosilada com os diversos parâmetros clínicos estudados e as suas respectivas significâncias.

Parâmetro clínico	n	r	Significância	
Tempo de doença	51	0.2145	0.065	N.S.
Dose de insulina	51	0.1690	0.118	N.S.
Qualidade da alimentação	51	0.4307	0.001	**
Crescimento	51	0.0006	0.498	N.S.
Intercorrências	51	0.1656	0.123	N.S.
Clínica (sintomas clínicos)	51	0.2794	0.024	*

N.S. = não significativo

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

Dentre os parâmetros clínicos, a "qualidade da alimentação" e os "sintomas clínicos" foram os dois únicos que mostraram correlação significativa com a hemoglobina glicosilada, correlação esta, mais evidente, a nível de 1%, com a alimentação.

TABELA 11 - Análise de correlação da hemoglobina glicosilada com os diversos parâmetros bioquímicos estudados e suas respectivas significâncias.

Parâmetro bioquímico	n	r	Significância
Glicosúria 1ª consulta	49	0.064	0.331 N.S.
Glicosúria 2ª consulta	50	0.192	0.091 N.S.
Glicosúria média	48	0.207	0.079 N.S.
Glicemia 1ª consulta	51	0.239	0.045 *
Glicemia 2ª consulta	51	0.506	0.001 * *
Glicemia média	51	0.471	0.001 * *
Lipídios totais	51	0.395	0.002 * *
Colesterol	51	0.266	0.029 *
Triglicerídios	51	0.312	0.013 *
Betalipoproteína (mg/dl)	51	0.424	0.001 * *
Betalipoproteína (% do total)	51	0.347	0.006 * *
Pré-betalipoproteína (mg/dl)	51	0.280	0.023 *
Pré-betalipoproteína (% do total)	51	-0.204	0.075 N.S.
Alfalipoproteína (mg/dl)	51	0.097	0.249 N.S.
Alfalipoproteína (% do total)	51	-0.304	0.015 *

N.S. = não significativo

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.01$

Os valores de hemoglobina glicosilada mostraram correlação altamente significativa, a nível de 1%, com os valores de glicemia na segunda consulta, glicemia média, lipídios totais e betalipoproteínas. Mostraram, também, correlação significativa, a nível de 5%, com os valores de glicemia na primeira consulta, colesterol, triglicerídios e pré-betalipoproteínas.

A hemoglobina glicosilada não mostrou correlação com as glicosúrias, com os valores de pré-betalipoproteínas em % do total e com as alfalipoproteínas medidas em mg/dl.

A única correlação negativa entre a hemoglobina glicosilada e os diversos parâmetros bioquímicos analisados ocorreu com a percentagem do total de alfalipoproteínas.

As figuras de 1 a 4 representam os valores de hemoglobina glicosilada e os parâmetros bioquímicos cuja análise de correlação foi significativa a nível de 1%, no grupo de diabéticos, e as respectivas equações de regressão.

FIGURA 1

Hemoglobina
Glicosilada
(% do total)

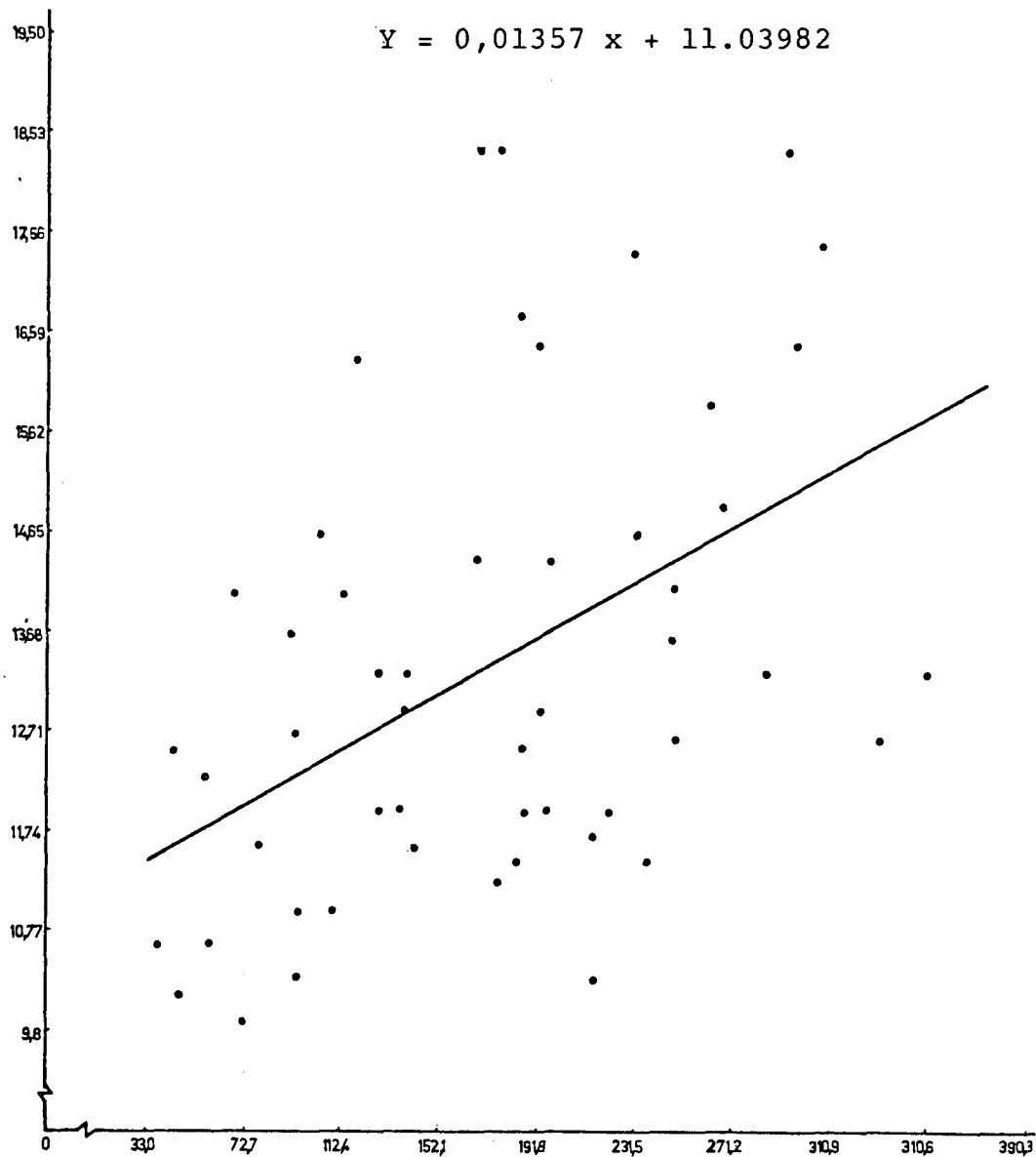


Figura 1 - Valores de hemoglobina glicosilada em relação à glicemia na 2ª consulta no grupo de diabéticos. A linha cheia representa a reta de regressão.

Glicemia 2ª
consulta
(mg/dl)

FIGURA 2

Hemoglobina
Glicosilada
(% do total)

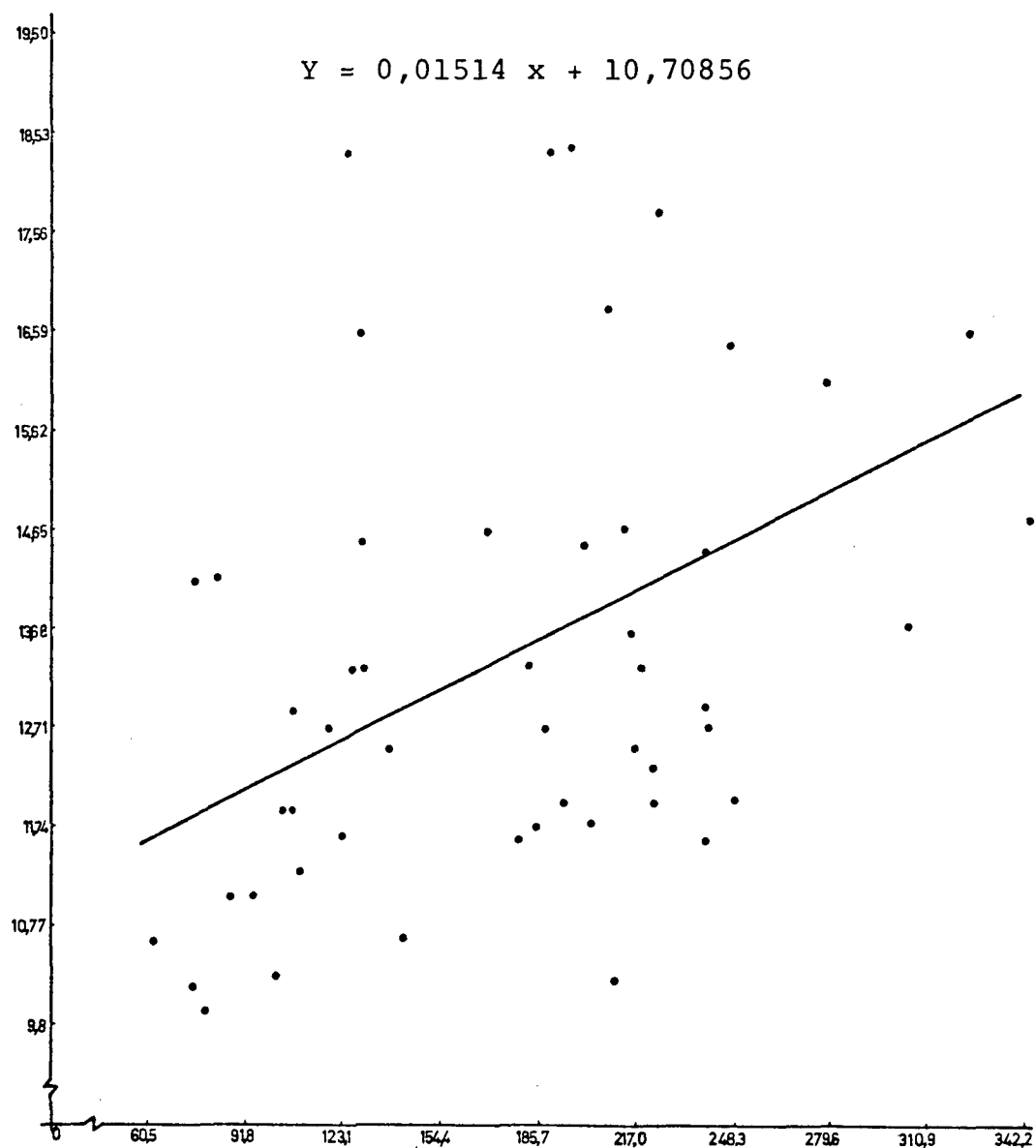


Figura 2 - Valores de hemoglobina glicosilada em relação à média das glicemias no grupo de diabéticos. A linha cheia representa a reta de regressão.

Médias das glicemias (mg/dl)

FIGURA 3

Hemoglobina
Glicosilada
(% do total)

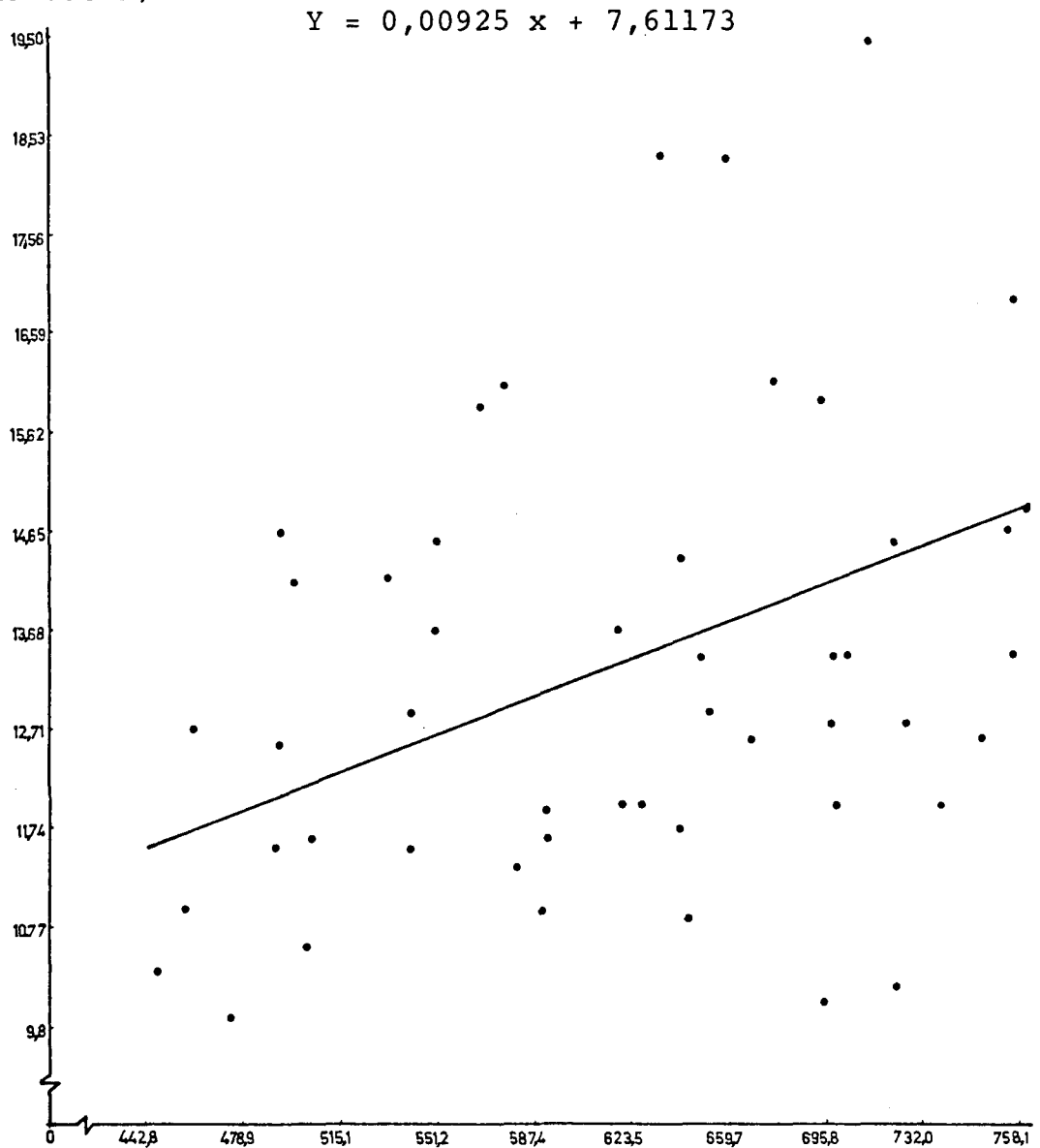


Figura 3 - Valores de hemoglobina glicosilada em relação aos lipídeos totais no grupo de diabéticos. A linha cheia representa a reta de regressão.

Lipídios
totais
(mg/dl)

FIGURA 4

Hemoglobina
Glicosilada
(% do total)

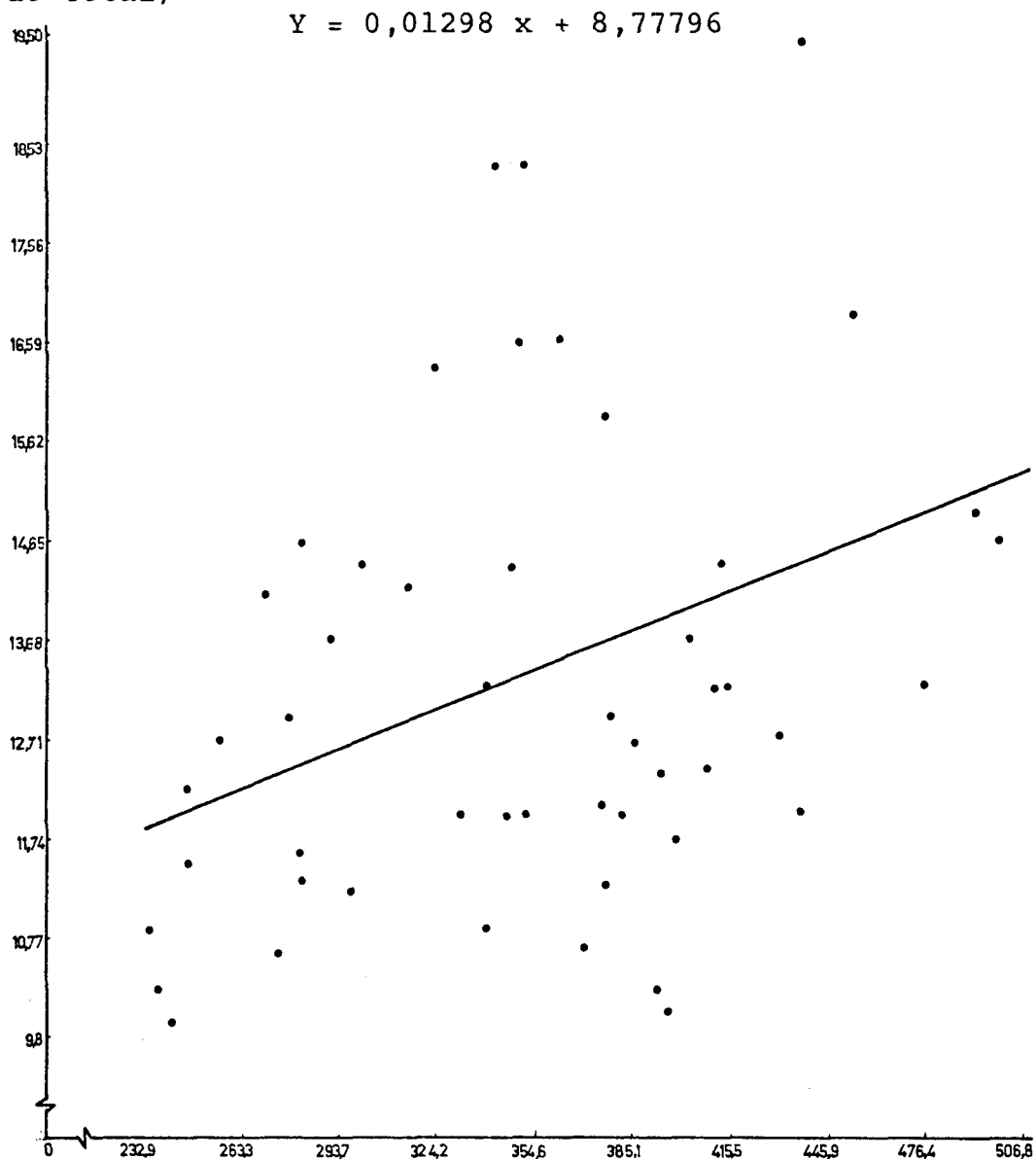


Figura 4 - Valores de hemoglobina glicosilada em relação à fração beta das lipoproteínas no grupo de diabéticos. A linha cheia representa a reta de regressão.

Beta-lipoproteínas.
(mg/dl)

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

PARÂMETROS CLÍNICOS:

1. Alimentação

A maior significância observada nas correlações entre he moglobina glicosilada e os parâmetros clínicos foi com a quali dade da alimentação ($p < 0.01$), como vemos na tabela 10.

Esta alta correlação, aparentemente surpreendente, vem apenas confirmar a importância deste item na qualidade do con trole de pacientes diabéticos insulino-dependente, uma vez que ela, como mostrados em outros tópicos, tem influência decisiva em vários parâmetros de avaliação do controle.

As necessidades nutritivas das crianças diabéticas são semelhantes às das crianças normais ^{32, 91}.

Para se conseguir uma alimentação normal nestes pacien tes, é fundamental que se dê uma boa orientação aos pais e às crianças, no sentido de mostrar-lhes as características quali tativas e quantitativas aproximadas em calorias dos principais alimentos.

Estas necessidades nutritivas devem ser satisfeitas para que ocorra crescimento e desenvolvimento normais.

A dieta restritiva, embora tendo tradicionalmente uma posição de importância no tratamento de crianças diabéticas, acreditamos, como Drash ²⁵, que suas razões são, provavelmente, mais históricas do que científicas.

Por isto, preferimos utilizar-nos de termos como "necessidades nutritivas" ou "planos de refeições" ⁹¹ e seguimos a orientação de François e Gillet ³², de que a alimentação do diabético deve ser repartida em várias refeições pouco abundantes, que é preciso limitar os açúcares de absorção rápida, que é preciso limitar o fornecimento de lipídios até um máximo de 35% das calorias diárias, mantendo-se uma constância na ingestão de carboidratos e evitando-se abusos destes elementos, embora concordamos que em ocasiões especiais como festas, eles devem ser permitidos.

O objetivo imediato de se observar estas necessidades nutritivas no paciente diabético, além de manter o requerimento nutricional, é o da prevenção de variações excessivas na concentração sanguínea de glicose e o objetivo a longo prazo é o de minimizar as complicações vasculares da doença.

Como mostraram François e Gillet ³², a incidência de microangiopatia aumenta em função de vários fatores como: antiguidade da doença, seu equilíbrio, a existência ou não de perturbações lipídicas e excesso de peso. Segundo estes autores, a

única explicação possível das diferenças encontradas entre populações anglo-saxãs e a francesa no que diz respeito à frequência de angiopatias, menor nos franceses, são as diferenças nos hábitos alimentares de ambas as populações, pois as crianças diabéticas anglo-saxãs consumiam mais gorduras.

Um fator limitante do sucesso na alimentação de pacientes diabéticos, são as condições sócio-econômicas familiares que podem não permitir a utilização adequada dos alimentos recomendados.

Em nosso trabalho, 47.1% dos pacientes foram considerados como fazendo uma alimentação adequada, pois, em sua dieta ocorria distribuição regular de carboidratos, proteínas e lipídios e faziam suas refeições em horários regulares.

Considerando como alimentação "regular" os que apresentavam uma dieta adequada qualitativamente, porém cometendo abusos com carboidratos, tivemos 13.7% dos pacientes.

Alimentação inadequada, isto é, ingestão insuficiente de proteínas, abusos frequentes, ou ausência de horário para se alimentar, foi constatada em 39.2% de nossos pacientes (Tabela 2).

Esta alta percentagem de alimentação inadequada ocorreu, principalmente, em virtude do baixo nível sócio-econômico da maioria de nossos pacientes, sendo que alguns não tinham condições mínimas de fazer uso rotineiro de proteínas como carnes, ovos e leite.

Com base neste dado, de que mais da metade de nossos pacientes não apresentavam uma alimentação adequada, acreditamos que este parâmetro clínico tenha apresentado influência importante nos resultados de avaliação de alguns parâmetros bioquímicos, como será discutido mais adiante.

Por outro lado, o alto índice de correlação, observado entre alimentação e hemoglobina glicosilada, vem mostrar-nos que a melhoria na qualidade de alimentação de nossos pacientes deva ser incentivada, modificando-a, não no sentido restritivo ou hipocalórico, mas sim, na distribuição percentual dos diversos elementos, principalmente das proteínas e das gorduras (colesterol e gorduras saturadas), pois estes dois elementos são, como discutidos mais adiante, os principais envolvidos com o contrôle da doença.

Embora sabendo que a possibilidade de se mudar a alimentação dos pacientes dependa muito mais das condições sócio-econômicas e culturais de uma população, do que da interferência direta do médico, acreditamos que se isto não for feito, as conseqüências a médio e longo prazos poderão ser muito sérias, em virtude, principalmente, de complicações vasculares, que certamente aparecerão precocemente, como bem demonstradas por François e Gillet ³².

2. Crescimento

Como a insulina é um hormônio que atua sinergicamente com o hormônio de crescimento, promovendo anabolismo protéico, multiplicação e aumento do tamanho das células, ela é essencial para o crescimento normal ²⁵. Antes da disponibilidade de insulina e mesmo durante os anos em que ela era usada apenas na forma de ação rápida, a deficiência de crescimento era um achado clínico característico da criança com diabetes. Após a introdução da insulina de ação longa e intermediária, um atraso importante do crescimento é observado menos frequentemente ²⁵. Estudos mais recentes sobre o crescimento físico de crianças diabéticas documentaram uma redução pequena na estatura, no peso e na maturação óssea destas crianças, após vários anos de doença ^{11, 56, 93, 102, 103}.

White ¹⁰³ não encontrou diferenças significativas entre o crescimento de diabéticos e o de jovens americanos normais. Lestradet e Megevand ⁶⁰ encontraram 7% de retardos estaturais inferiores a 2 desvios padrões, em seu estudo com 1500 jovens diabéticos. Segundo estes autores o crescimento de crianças diabéticas corretamente tratadas com insulina desde o início de sua doença é idêntico ao de outras crianças.

Drash ²⁶ também afirma que o crescimento é um dos melhores indicadores da homeostase energética, e o seu declínio em diabéticos, pode ser corrigido pela correta administração de insulina e normalização da nutrição.

Em nosso trabalho, 70,6% das crianças (tabela 3) apresentavam um crescimento normal, pois vinham mantendo um mesmo canal quando avaliadas pela tabela de Tanner et. all. ⁹⁸.

De nossos 51 pacientes, 7,8% apresentavam um desvio para cima no canal de crescimento, o que poderia sugerir uma fase de recuperação deste crescimento, em função de um controle mais adequado de sua doença, neste período.

Se somarmos estas percentagens, verificamos que aproximadamente 78% de nossos pacientes apresentavam um bom desenvolvimento estatural. Levando em consideração as características sócio-econômicas de nossa população de estudo, podemos sugerir que a percentagem de 21,6% de atraso do crescimento para as nossas condições, é um índice esperado, embora faltem trabalhos nacionais neste sentido, para podermos fazer uma comparação mais adequada. Em trabalho apresentado no XV Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, Cordeiro de Souza, M.N. e colaboradores ²³, mostraram, em estudo com 108 crianças diabéticas, que a estatura final delas não foi afetada de maneira significativa, embora neste trabalho, as crianças eram todas de classe média e alta.

Dos nossos 51 pacientes, 6 (aproximadamente 11%) apresentavam um déficit importante de seu crescimento, isto é, abaixo do 3º percentil, sendo que 5 delas, já chegaram ao serviço com sua estatura abaixo do 3º percentil (vide anexo 1), percentagem esta que não é muito diferente da observada por Lestrade ⁵⁹ e Megevand que foi de 7%.

No estudo da análise de correlação entre hemoglobina glicosilada e crescimento, verificamos que esta correlação não foi significativa, o que poderia ser explicado pelo fato de que o crescimento é um parâmetro de avaliação a longo prazo, isto é, ele denota alterações importantes ocorridas no controle do diabetes por longos períodos, e a hemoglobina nos mostra esta avaliação por períodos mais curtos, de 2 a 3 meses.

Um aspecto importante a ser salientado é que, apesar da não correlação entre estes dois parâmetros, verificamos (anexo 1) que os 6 pacientes que estavam abaixo do 3º percentil tinham níveis elevados de hemoglobina glicosilada, com uma média entre eles de 15,1%, mostrando com isto que eles eram pacientes que realmente tinham um controle inadequado de suas glicemias ou de sua doença.

3. Sintomas clínicos

Um dos principais objetivos do tratamento da criança com diabetes é o controle de seus sintomas ²⁶.

Achamos, como François e Gillet ³², que a criança diabética corretamente tratada, não deve apresentar poliúria, poli-dípsia e polifagia, menos ainda cetoacidose e deve ter o menor número possível de acidentes hipoglicêmicos.

Em nosso trabalho, verificamos que aproximadamente 39% dos pacientes (tabela 5), apresentaram sintomas tidos como de hiperglicemia ou de um controle inadequado da doença.

Episódios compatíveis com hipoglicemias ocorreram em 17.6% dos pacientes e a concomitância de sintomas de hipoglicemia e hiperglicemia foi observada em 15,7% deles.

Os restantes 27.5% não apresentaram nenhum sintoma relacionado ao diabetes durante o período de estudo.

Embora não tenhamos dados de literatura para fazermos comparação, esta incidência de aproximadamente 72% de pacientes que apresentaram sintomas clínicos, a princípio é alta, se analisarmos o total deles. Entretanto, conforme anexo 1, podemos verificar que apenas 8 dos pacientes tinham sintomas mais expressivos de hiperglicemia, ou seja, polidípsia, poliúria ou nictúria e polifagia, e apenas 2, com sintomas de hipoglicemia severa (casos 1 e 9).

Este número de pacientes com sintomas mais específicos, ou seja, 10 casos (aproximadamente 20%), representa, na verdade, uma percentagem baixa de pacientes com sintomas clínicos, que poderiam estar relacionados com um controle inadequado da doença.

Os demais apresentaram sintomas leves como poliúria e polidípsia ocasionais, fome fora do horário, irritabilidade, palidez e sudorese, os quais poderiam até não estar relacionados com um mau controle da doença.

A correlação entre estes sintomas clínicos e a hemoglobina glicosilada, em nosso trabalho, foi significativa (tabela 10).

Embora existam centenas de trabalhos, na literatura, cor relacionando a hemoglobina glicosilada com o controle do Diabe tes Mellitus; poucos se preocuparam em correlacioná-la com os parâmetros clínicos de avaliação da doença.

Gonen et all. ⁴⁰ encontraram nível de significância bas tante alto entre hemoglobina glicosilada e um escore clínico, embora eles não tenham especificado quais os parâmetros anali sados.

Tze et all. ¹⁰¹, estudando 115 diabéticos insulinodepen dentes, encontraram correlação altamente significativa com o "controle" do diabetes, baseando-se em uma escala onde foram a avaliados diversos parâmetros clínicos e bioquímicos como fami liaridade pessoal do autor com os pacientes, episódios de hipo glicemias, sintomas referentes à hiperglicemia, dieta, cresci mento, glicemia de jejum, glicosúria de 24 horas e teste uriná rio realizado em casa, pelo paciente.

A correlação significativa observada em nosso trabalho, entre a hemoglobina glicosilada e os sintomas clínicos, foi pa ra nós, surpreendente, uma vez que os sintomas avaliados são subjetivos e dependem, portanto, da capacidade de informação dos pais e dos pacientes, os quais, em nosso trabalho, eram, na grande maioria, de nível cultural baixo.

Por outro lado, este resultado mostra-nos que estes "sin tomas clínicos" devem ser sempre avaliados com critério e in teresse, uma vez que eles podem fornecer-nos dados importantes

para a avaliação do controle do diabetes, a despeito de sua sub
jetividade.

A análise de correlação realizada em nosso trabalho, en
tre a hemoglobina glicosilada e tempo de duração da doença, he
moglobina glicosilada e a dose de insulina, mostrou que ambas
as correlações não foram significativas (tabela 10).

Tze et all.¹⁰¹ também observaram que não havia correla
ção entre a hemoglobina glicosilada e a idade dos pacientes, se
xo e nem com o tempo de duração da doença.

Trivelli et all.¹⁰⁰, em seu estudo com 75 adultos diabé
uticos, referem que a proporção de hemoglobina glicosilada é
aparentemente, independente da idade dos pacientes e do tempo
de duração da doença.

38

Já Goldstein et all. , em seu estudo com 180 crianças
e adolescentes diabéticos, observaram que, excluindo aqueles
pacientes recém-diagnosticados, a hemoglobina glicosilada mos
trou correlação altamente significativa com a duração da doen
ça ($p < 0.001$).

4. Intercorrências

Alterações agudas no controle do diabetes com acentua
ção da hiperglicemia, glicosúria e cetonúria, comumente resul
tam de intercorrências como infecções e "stress" emocional, as
quais aparentemente induzem a um estado temporário de insensi
bilidade insulínica ²⁵.

Trivelli et all.¹⁰⁰, estudando 75 adultos com diabetes, encontraram 6 deles com altos níveis de hemoglobina glicosilada, sendo que 3 apresentavam pneumonia, o que poderia sugerir uma relação entre a presença desta intercorrência com os níveis de hemoglobina glicosilada.

De maneira inversa, analisando 3 de seus pacientes que estavam hospitalizados por doenças infecciosas, observou que eles apresentavam apenas um aumento moderado nos níveis destas hemoglobinas.

Em nosso trabalho, durante o período de estudo, 52.9% dos pacientes não apresentaram intercorrências.

De nossos pacientes, 24 deles, correspondente a 47.1% apresentaram algum tipo de intercorrência, sendo que na grande maioria deles (17 casos), elas foram do tipo infecciosas e todas infecções leves como piodermites, furunculose, amigdalites e infecções de vias aéreas superiores (anexo 1). "Stress" emocional verificamos em 3 dos pacientes e eles foram caracterizados por início em atividades escolares e realização de provas nas escolas.

Seis (6) pacientes apresentaram intercorrências mais importantes (casos 9, 10, 21, 28, 37 e 40), como podemos ver no anexo 1.

Embora a presença ou não de intercorrências não tenha apresentado correlação com a hemoglobina glicosilada, verifica

mos que os 6 pacientes que apresentaram as intercorrências mais sérias foram alguns dos que tinham níveis de hemoglobina glicosilada mais elevados, com média entre eles, de 16.0%.

Estes dados sugerem que intercorrências leves podem não influir de maneira decisiva no controle da glicemia de pacientes com "Diabetes Mellitus Insulinodependente", mas que, sem dúvida, intercorrências graves afetam sensivelmente o controle da glicemia destes pacientes.

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

1. Hemoglobina glicosilada

A associação do aumento de hemoglobina glicosilada com "Diabetes Mellitus" tem sido demonstrada por diversos autores 4, 37, 38, 75, 76. As determinações dos níveis destas hemoglobinas, mostram em vários trabalhos publicados, que em normais os valores são semelhantes em todos eles e que existe uma diferença estatisticamente significativa entre normais e diabéticos.

Em adultos normais, as médias de hemoglobina glicosilada referidas na literatura são de 7.6 ± 0.6 ⁷⁵; 8.0 ± 0.8 ³⁷; 7.45 ± 0.11 ⁴⁰; 8.2 ± 1.2 ⁴¹; 6.5 ± 1.5 ⁷⁶ e 6.5 ± 1.5 ¹⁰⁰.

Em crianças normais, as médias são muito semelhantes à dos adultos. Paulsen em duas publicações^{75, 76}, obteve médias de 6.9 ± 1.2 e 6.9 ± 1.7 respectivamente. Gabbay et all.³⁵ en

contraram média de $7.0 \pm 0.9\%$. Em dois outros trabalhos, que incluíram crianças normais ^{38,101} e onde foi dosada apenas a fração A_{1C} da hemoglobina, as médias respectivas foram 5.34 ± 0.74 e $4.33 \pm 0.39\%$.

Estas médias, proporcionalmente, são semelhantes às de terminações das três frações, $A_{1a,b,c}$ feitas por Paulsen e Gabbay et all., pois as frações A_{1a} e A_{1b} correspondem de 1 a 2% do total de hemoglobina e a fração A_{1c} de 4 a 6% ³⁹.

Então, se a fração A_{1a+b} corresponde a aproximadamente 1/3 da fração A_{1c} , somando-se aos valores de 5.4% e 4.33%, 1.7 e 1.4, correspondentes à 1/3, os valores médios obtidos por estes autores para as 3 frações seriam 7.1% e 5.7% respectivamente.

Como mostrado na tabela 7, os valores médios obtidos em nosso trabalho, em 36 crianças normais, \bar{x} de $7.21 \pm 0.62\%$, foram muito semelhantes aos resultados obtidos para adultos e crianças normais em toda literatura.

Com relação aos valores de hemoglobina glicosilada em diabéticos tratados com insulina, os resultados obtidos pelos diversos autores, embora com diferenças maiores das obtidas com normais, são também bastante próximos.

Em 225 diabéticos adultos, tratados com insulina, Aleyassine et all. ⁴ obtiveram média de $12.3 \pm 0.17\%$.

Em estudo nacional realizado com 29 pacientes adultos Gigliotti e outros ³⁷ obtiveram uma média de 13.2%.

Em dois outros estudos com adultos diabéticos, Gonen et all.⁴⁰ obtiveram média de $12.5 \pm 0.77\%$ e Graf et all.⁴¹ $12.7 \pm 3.4\%$.

Em crianças diabéticas insulino-dependente, de evolução mais instável e portanto, de controle mais difícil seria de se esperar variações maiores nas médias de hemoglobina glicosilada obtidas pelos diversos autores, contudo, estas variações não foram observadas.

Paulsen⁷⁵, estudando 32 crianças, obteve média de 13.4% com variações de 10 a 22%. Em outro trabalho da mesma autora⁷⁶, a média foi de $13.7 \pm 2.4\%$.

Gabbay et all.³⁵, em seu estudo com 220 diabéticos insulino-dependente, obtiveram média de $13.2 \pm 2.3\%$ e Trivelli et all.¹⁰⁰ estudando 74 crianças encontraram média de $12.4 \pm 3.1\%$.

Um trabalho importante a ser analisado é o publicado por Goldstein et all.³⁸, onde eles estudaram e fizeram determinações de hemoglobina glicosilada, apenas da fração A_{1c}, em 180 crianças e adolescentes submetidos a um programa de tratamento "agressivo" com duas injeções diárias de insulina e dieta controlada, para a obtenção de um controle mais adequado da doença. Obtiveram médias de $10.0\% \pm 0.2\%$ nos diabéticos e $5.34 \pm 0.74\%$ em normais.

Esta sua média, que é um pouco menor do que o dobro dos normais, é muito semelhante à dos trabalhos citados anterior

mente, pois, se computarmos mais $1/3$ deste valor, que seria teoricamente a quantidade das frações A_{1a+b} , obteríamos uma média aproximada de 13.3%.

A média de 13.45% obtida com as nossas 51 crianças do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, com variações de 9.8% a 19.5% é semelhante, ou até mesmo igual a destes trabalhos publicados na literatura.

É importante lembrar que nosso estudo foi realizado com crianças, na sua maioria, de nível sócio-econômico e cultural baixos, com problemas sérios para fazer uma alimentação adequada, seguir as orientações com relação aos exames laboratoriais, às visitas ambulatoriais, às doses e mesmo à aquisição de insulina.

Apesar destas dificuldades, os níveis de hemoglobina glicosilada foram iguais ou muito próximos aos obtidos pelos autores com seus trabalhos realizados em países mais desenvolvidos e a outros, como o de Goldstein et al.³⁸, onde as crianças foram submetidas a um rígido controle de sua doença.

Estes dados, pela sua importância, levantam então, as seguintes questões:

1. As nossas crianças diabéticas estarão sendo bem controladas, apesar de todas as dificuldades?

2. Tanto os pacientes de literatura quanto os nossos, vêm apresentando um controle inadequado de sua doença, em função da instabilidade deste tipo de diabetes e da inadequação das medidas terapêuticas disponíveis até o momento?
3. Será que a hemoglobina glicosilada, na verdade, não refletiria o grau de controle da doença, mas apenas registraria a presença de hiperglicemia, como sugerido por Bar-or et al. ⁷.

Estas questões poderão ser resolvidas em um futuro próximo, quando se fizerem estudos prospectivos bem controlados, com diversos grupos de pacientes tratados de maneira diferente.

Com relação às diferenças entre as médias de hemoglobina glicosilada dos controles e dos diabéticos, todos os trabalhos mostram uma diferença altamente significativa entre os dois grupos ^{4, 37, 38, 40, 41, 75, 76, 100}.

Em nosso trabalho, a diferença entre estes dois grupos, avaliada pelo teste "t" de "Student", foi altamente significativa, com um "t" de 15.35%, diferença esta que foi a mais alta verificada de todos os parâmetros bioquímicos analisados, mostrando que para se fazer a diferença entre diabéticos e normais, a hemoglobina glicosilada é o melhor destes parâmetros.

2. Glicosúria

Um dos principais objetivos do tratamento de crianças diabéticas, deve ser a minimização da perda urinária de glicose ²⁶.

Segundo os principais autores que estudam esta patologia em crianças, Malone et all.⁶³ e White¹⁰⁴, uma perda urinária de glicose de até 25 g/dia é considerada como um bom controle; de 25 a 50 g/dia, um controle regular; e acima de 100g/dia, um mau controle. Em seu trabalho com 54 crianças diabéticas, com tempo de duração de doença semelhante ao dos pacientes por nós estudados, Malone et all.⁶³ encontraram variações muito amplas nas determinações das glicosúrias, de 0 g/dia a 320 g/dia, com média de 76.06 g/dia, média esta superior à de nossos pacientes que foi de 60.68 g/dia (tabela 6).

Tze et all.¹⁰¹ estudaram 115 crianças diabéticas e também encontraram variações muito grandes, de 0.08 g/dia a 424 g/dia, com média de 64.7 g/dia.

Embora a extrema variabilidade nas determinações das glicosúrias, que em nosso trabalho foi de 0 a 198.4 g/dia, na primeira consulta, com média de 59.72 g/dia; de 1.6 à 187.5g/dia, com média de 64.64 g/dia na segunda consulta, a nossa média das duas determinações e as duas médias das consultas foram inferiores às médias dos trabalhos de literatura.

Estes resultados mostram que, baseados neste parâmetro, nossos pacientes têm um controle similar aos da literatura, apesar de que os níveis de 25 g/dia sugeridos pelos autores não foram observados, níveis estes que acreditamos sejam praticamente impossíveis de serem conseguidos como média de uma população de diabéticos insulino dependentes, devido à extrema instabilidade deste tipo de diabetes e, provavelmente, também em fun

ção da inadequação das medidas terapêuticas disponíveis até o momento para o tratamento destas crianças.

A correlação entre níveis de hemoglobina glicosilada e glicosúria tem sido demonstrada por diversos autores.

Tze et all.¹⁰¹, estudando 115 diabéticos insulinodependente, encontraram correlação pequena, mas significativa ($p < 0.05$) entre hemoglobina glicosilada e médias de glicosúrias, e uma significância maior ($p < 0.005$) com glicosúrias medidas no mesmo momento da verificação da HbA_{1c}.

Gabbay et all.³⁵, em seu estudo com 220 diabéticos insulinodependente, obtiveram correlação significativa entre hemoglobina glicosilada e glicosúrias medidas na mesma época da dosagem de HbA₁, em um mês, dois meses e 3 meses antes, sendo que a maior correlação foi observada com a glicosúria medida dois meses antes.

Resultados semelhantes foram descritos por Heize et all.⁴⁵ em seu estudo com 35 crianças diabéticas com longo tempo de doença. Eles também obtiveram coeficientes de correlação significativos da hemoglobina glicosilada, com 3 determinações de glicosúrias realizadas na mesma época, 2 meses e 1 mês antes, sendo que o resultado mais significativo foi também obtido com a glicosúria medida 2 meses antes da hemoglobina glicosilada.

Em nosso trabalho, cujas médias de glicosúrias e de hemoglobina glicosilada foram semelhantes às destes autores, verii

ficamos que as 2 medidas de glicosúrias realizadas de 1 1/2 a 3 meses antes da dosagem de hemoglobina glicosilada na mesma época e a média destas 2 determinações não mostraram correlação com a HbA₁, resultados estes que diferem dos trabalhos publicados até o momento, na literatura.

Não temos explicação para este fato, uma vez que as médias dos dois parâmetros analisados, glicosúria e hemoglobina glicosilada, foram semelhantes às dos trabalhos de literatura citados, e por isto, esperávamos obter correlação semelhante.

De qualquer maneira, este resultado observado, de não correlação entre a hemoglobina glicosilada e glicosúria, leva-nos a concluir, como Malone et all.⁶³, que ao menos em nossa população de diabéticos, as determinações de glicosúrias podem ser úteis para o "manejo" do diabetes, porém, não como parâmetro de avaliação do controle da doença.

3. Glicemia

Devido à extrema variabilidade do nível de glicose plasmática na criança diabética, alguns autores chegam a não recomendar a sua determinação rotineira e a achar que sua normalização não deva ser um dos objetivos principais do tratamento²⁶⁶³. Apesar disto, ela continua sendo o exame bioquímico mais freqüentemente utilizado para a verificação do grau de controle do diabetes.

Embora o ideal para o paciente diabético bem controlado seria manter um nível de glicemia de jejum abaixo de 120 mg/dl ^{63, 104}, este nível é, praticamente, impossível de ser obtido, ao menos de maneira constante, em crianças com "Diabetes Mellitus Insulinodependente", e também perigoso, pois a tentativa de obter estes níveis traria um alto risco de produzir reações hipoglicêmicas. Além disto, como demonstrado por Bruck & Mac Gillivray ¹², a produção excessiva de hormônio de crescimento e de outros possíveis hormônios antagonistas da insulina pode ser provocada por hipoglicemias ou mesmo variações importantes dos níveis de glicose, e/ou "stress" fisiológicos em crianças com diabetes. A hiperglicemia resultante requer, rapidamente, a administração de doses maiores de insulina, as quais, por sua vez, contribuem para um ciclo vicioso de hipoglicemia alternando com hiperglicemia.

Aleyassine et all. ⁴, estudando 225 pacientes diabéticos que faziam uso de insulino-terapia, encontraram uma média de 193 ± 4.66 mg/dl.

Nikkila & Hormila ⁷³, em seu estudo com 170 adultos diabéticos, também tratados com insulina, obtiveram média de 167 mg/dl.

Tze et all. ¹⁰¹ encontraram uma média de glicemia de jejum de 199 mg/dl, com variações de 51 a 496 mg/dl, em estudo com 115 diabéticos insulinodependente.

Malone et all. ⁶³ em 54 crianças diabéticas, fizeram duas determinações da glicemia de jejum e obtiveram médias de 183.87

mg/dl e de 201.67 mg/dl, com variações também muito amplas, de 46 a 398 mg/dl.

Em nosso trabalho, onde foram realizadas 2 determinações, a média da glicemia de jejum na primeira e segunda consultas, foram, respectivamente, 184.55 mg/dl e 177.73 mg/dl, com um alto grau de variação, pois os valores na primeira consulta, variaram de 37 a 400 mg/dl e na segunda, de 33 a 430 mg/dl.

Estes resultados, muito semelhantes aos da literatura, vêm, na verdade, confirmar a impossibilidade de se manter níveis de glicose sanguínea próximos aos valores normais, utilizando-se os métodos habituais disponíveis para o tratamento destas crianças e, enfatizar a necessidade de novas técnicas terapêuticas para que se possa atingir níveis normais de glicemia e alcançar as recomendações da Sociedade Americana de Diabetes, referidas por Tamborlane e Sherwin ⁹⁷.

Outro aspecto importante a ser discutido é o de que, embora em nossos pacientes não seja feita uma dieta restritiva em hidratos de carbono, mas apenas alimentação orientada quanto à qualidade e horário, a glicemia deles foi semelhante aos de literatura. Este fato sugere que a alimentação normal inclusive, com quantidades normais de hidratos de carbono, permite se obter níveis de glicemia semelhante à outros tipos de dieta, desde que o manuseio das doses de insulina seja feito corretamente.

Os valores obtidos com as 51 crianças controles em nosso trabalho foram um pouco inferiores aos aceitos habitualmente como normais ou seja, de 80 a 120 mg/dl, pois em nossa amostragem a média foi de 60.49 mg/dl (tabela 7).

Como era de se esperar, a diferença dos níveis de glicemia entre diabéticos e normais foi altamente significativa ("T" de 11.58 e $p < 0.01$).

A correlação entre hemoglobina glicosilada e glicemia tem sido demonstrada por diversos autores, correlação esta, quase que óbvia, uma vez que os níveis destas hemoglobinas são funções diretas dos níveis de glicose sanguínea ^{16, 39, 82}.

Koenig et all. ⁵⁸, estudando 33 diabéticos de 16 a 82 anos de idade, Gonen ⁴⁰, com 55 pacientes de 17 a 70 anos e Graf et all. ⁴¹, em seu estudo com 29 diabéticos do tipo adulto, obtiveram índices de correlação altamente significativos entre estes dois parâmetros, com "r" de 0.62, 0.74 e 0.85 respectivamente.

Em estudos com crianças diabéticas do tipo insulinodependente, Tze et all. ¹⁰¹ e Aleyassine et all. ⁴ encontraram níveis de correlação também altamente significativos, tanto com médias de glicemias medidas anteriormente às dosagens de hemoglobina glicosilada, como as medidas na mesma amostra de sangue, embora com índices de correlação um pouco menores aos obtidos com diabetes do tipo adulto, 0.49, 0.33 e 0.55.

Goldstein et all. ³⁸, dividiram os pacientes com níveis de HbA_{1c} menor que 9%, e, pacientes com níveis superior a 11% observando que neste último grupo os níveis de glicemia eram significativamente maiores do que nos do grupo com hemoglobina A_{1c} menor que 9% (p < 0.001).

Heinze et all. ⁴⁵, estudando 11 crianças recém-diagnosticadas de seu diabetes, não encontraram correlação entre estes 2 parâmetros.

Este resultado obtido por Heinze et all., embora sendo o único que não demonstrou significância nesta correlação, poderia ser explicado pelo fato de a hemoglobina glicosilada refletir o nível médio de glicemia nos últimos 2 a 3 meses ^{16, 82}, e não alterações agudas dos níveis de glicemia e também, pelo número pequeno de casos por eles estudados.

Em nossos pacientes (tabela 11), encontramos correlação altamente significativa (r = 0.50) da hemoglobina glicosilada com glicemias colhidas com a mesma amostra de sangue (Figura 1) e correlação significativa, porém menor (r = 0.23) com as glicemias colhidas 1 1/2 a 3 meses antes, concordando com os trabalhos de literatura. A média das glicemias também mostrou correlação altamente significativa com a HbA₁ (Figura 2).

Dos resultados obtidos de nosso trabalho e da análise dos dados de literatura, observamos que a hemoglobina glicosilada se correlaciona de maneira significativa com as glicemias, e que esta correlação se torna mais evidente quando se analisa pacientes com diabetes do tipo adulto do que os com diabetes

insulinodependente, em virtude, provavelmente, da maior instabilidade e conseqüente maior flutuação dos níveis de glicose neste último grupo de pacientes.

Outro dado importante a ser considerado a partir destes resultados, é o da hemoglobina glicosilada ser um parâmetro importante, se não para avaliar o grau de controle do diabetes, pelo menos para a avaliação do controle da glicemia destes pacientes, uma vez que acreditamos que o termo "controle do diabetes" envolve uma série de outros elementos como níveis de lipídios e de lipoproteínas, qualidade de alimentação, bem estar físico e mental do paciente, crescimento, etc., e não apenas o controle dos níveis de glicose sanguínea.

4. Lipídios Totais, colesterol e triglicerídios

Outro objetivo fundamental do tratamento de crianças diabéticas deve ser o da manutenção dos níveis normais de lipídios séricos, pois, sabe-se que a concentração destes elementos aumenta quando os pacientes não forem tratados adequadamente²⁶. O aumento dos lipídios sanguíneos está intimamente relacionado com a ocorrência de doença vascular aterosclerótica, daí a sua importância na avaliação do controle de pacientes com diabetes^{3, 32, 61}.

Os resultados obtidos pelos diversos autores são bastante conflitantes e para explicar estas divergências, alguns relacionam o aumento destes elementos no sangue com o mau controle da doença; outros, com o tipo de alimentação feito pelos pacientes.

Chance e Albutt ²⁰, por exemplo, investigando 135 crianças diabéticas, antes do tratamento, encontraram 64% delas com lipídios totais acima do limite superior ao da normalidade ou seja, 750 mg/dl, e colesterol acima de 240 mg/dl em 43%. Observaram, também, que crianças com hiperlipidemia intensa, retornaram aos valores normais quando foi possível obter um ótimo controle de sua doença.

Sosenko et all. ⁹⁰ encontraram aumento nos níveis de triglicerídios e de colesterol em crianças diabéticas, aumento este que mostrou correlação com o grau de controle da doença. Em normais, eles obtiveram valores médios de 148 ± 2.9 mg/dl, para o colesterol e de 54.5 ± 3.4 mg/dl para os triglicerídios; e em diabéticos, os níveis destes elementos variaram dependendo do grau de suas glicemias e de suas hemoglobinas glicosiladas, níveis estes, bem mais elevados nos pacientes com hemoglobina A₁ acima de 15% e nos com glicemia acima de 210 mg/dl.

Chase & Glasgow ²¹, estudando 40 crianças diabéticas, sendo 37 delas consideradas como fazendo um bom controle de sua doença, observaram diferença estatisticamente significativa entre elas e as normais, tanto para o colesterol como para os triglicerídios com valores médios de colesterol de 205 ± 48 mg/dl, nos diabéticos; e de 155 ± 27 mg/dl, nos normais e de triglicerídios de 120 ± 63 mg/dl em diabéticos; e de 85 ± 23 mg/dl, nos controles.

Sterky ⁹³, também obteve aumento significativo nos níveis de colesterol de pacientes diabéticos (180 ± 3.3 mg/dl) quando comparados com normais (170 ± 2.3 mg/dl).

New et all.⁷², em seu estudo com 195 diabéticos, com idade de 5 a 85 anos, encontraram valores médios para colesterol de 225 ± 95 mg/dl e de triglicerídios de 114 ± 81 mg/dl. Em normais, seus valores médios foram de 194 ± 71 mg/dl para o colesterol e 83 ± 42 mg/dl para os triglicerídios. Ambos os resultados foram estatisticamente significativos a nível de 0.1%.

Resultados inversos a estes foram observados por Moore et all.⁷¹, que em 47 pacientes portadores de diabetes insulino dependente e idade de $2 \frac{1}{2}$ a $19 \frac{1}{4}$ anos encontraram níveis maiores tanto de colesterol (183 ± 38 mg/dl), como dos triglicerídios (56 ± 38 mg/dl) nos controles do que nos diabéticos, que apresentaram médias respectivas de 164 ± 38 mg/dl e de 55 ± 33 mg/dl. Estes autores relacionam a diferença de seus resultados com os de outros trabalhos, com o fato de que seus pacientes estavam recebendo duas injeções diárias de insulina e, provavelmente, em função da dieta.

Outro trabalho importante, que mostra a relação entre lipídios e dieta, em diabéticos, foi publicado por Kaufmann et all.⁵¹. Eles estudaram 240 crianças diabéticas e encontraram uma média para o colesterol de 193 ± 36 mg/dl para as meninas e de 202 ± 44 mg/dl para os meninos, contra uma média de 178 ± 24 mg/dl nos controles. Observaram que, após a introdução de uma dieta restrita em colesterol e gorduras saturadas, a média em ambos os grupos de diabéticos, meninos e meninas, foi semelhante aos controles, 179 ± 29 mg/dl e 168 ± 31 mg/dl respectivamente, e concluem que a incidência de hiperlipidemia pode ser reduzida mais efetivamente em diabéticos, através de uma dieta restritiva em colesterol e gorduras saturadas, do que somente pelo controle da glicemia.

Os resultados obtidos de nossa análise, com 51 crianças diabéticas e 51 controles, pareados por idade e sexo, mostram valores significativamente maiores para os três elementos analisados (lipídios totais, colesterol e triglicerídios), no grupo de diabéticos, e que estas diferenças foram mais evidentes, a nível de 1%, para os parâmetros lipídios totais e colesterol (tabela 8).

Porque a elevação dos níveis de lipídios séricos e complicações vasculares ocorrem com maior freqüência em diabéticos do que na população em geral ³, a correlação entre estes lipídios e o controle da doença tem sido motivo de vários estudos.

Tomando como parâmetro de avaliação do grau de controle do diabetes a hemoglobina glicosilada, Aleyassine et al. ⁴ observaram correlação significativa dos triglicerídios e do colesterol com estas hemoglobinas.

Peterson et al. ⁷⁸, também obtiveram correlação altamente significativa entre hemoglobina glicosilada e ambos (triglicerídios e colesterol) com índices de correlação de 0.91 e 0.47 respectivamente.

Gabbay et al. ³⁵, estudando a correlação entre hemoglobina glicosilada e colesterol em 112 diabéticos insulino-dependente, encontraram um índice de 0.41, também significativo.

Klujber et al. ⁵⁴, na análise de 28 crianças diabéticas, obtiveram correlação significativa entre colesterol e hemoglo

bina glicosilada ($r = 0.51$); porém, a correlação não foi significativa com os triglicerídios.

Já Pollak et all. ⁷⁹, não obtiveram correlação entre hemoglobina glicosilada e ambos (colesterol e triglicerídios) estudando 19 diabéticos insulino-dependente.

A discordância de resultados observada nestes 2 últimos trabalhos citados, mostram a dificuldade encontrada pelos autores para se tentar correlacionar o nível de controle do diabetes com os níveis de lipídios séricos, apesar de que estes trabalhos foram realizados com um número pequeno de pacientes, o que poderia, em parte, explicar a diferença de resultados com os demais trabalhos mencionados.

Outra possível explicação para o fato é a de que no trabalho de Pollak, as crianças foram submetidas a uma dieta controlada em ácido linolêico.

Em nossa análise, (conforme tabela 11), encontramos correlações significativas entre a hemoglobina glicosilada e os três elementos analisados, ou seja: lipídios totais (Figura 3), colesterol e triglicerídios.

Os resultados de nosso trabalho, mostrando correlação significativa entre hemoglobina glicosilada e lipídios séricos e um aumento significativo destes lipídios em diabéticos, quando comparados com os controles, mostram que a elevação dos níveis dos lipídios pode estar relacionada com o grau de controle da glicemia dos pacientes, além dos fatores como: alimentação, idade, sexo e familiares.

Por outro lado, se o controle de nossos pacientes, ba seando-se nos outros parâmetros clínicos e bioquímicos estuda dos, foi semelhante ao da maioria dos trabalhos publicados na literatura, isto é, nossos pacientes teriam um controle adequa do de sua doença, poderíamos, como Kaufmann et all. ⁵¹, inferir que esta hiperlipidemia observada poderia ser diminuída se a alimentação dos pacientes fosse orientada no sentido de restrin gir colesterol e gorduras saturadas. Esta impressão de que o tipo de alimentação tenha influência decisiva nos níveis de li pídios séricos, também foi relatada por Drash ²⁷, que obteve ní veis baixos de lipídios e triglicerídios em pacientes submeti dos a uma dieta restritiva em colesterol e gorduras saturadas. De qualquer maneira, se o melhor controle dos níveis glicêmi cos de pacientes diabéticos não puder por si só normalizar os níveis de lipídios séricos, ele, certamente, poderá pelo me nos diminuí-los. A importância de se tentar diminuir estes ní veis, em diabéticos, está particularmente associada ao fato de que estes pacientes apresentam grande probabilidade de, a longo prazo, sofrerem algum tipo de complicação cárdio-vascular, com plicações estas que têm sido, freqüentemente, associadas ao au mento destes elementos no soro de pacientes diabéticos, como de monstrados por diversos autores ^{1, 3, 61}.

Estes resultados mostram, então, que tanto a melhoria no controle da glicemia quanto na qualidade da alimentação de nos sos pacientes, devem ser buscadas insistentemente, e que estes parâmetros de avaliação (lipídios totais, colesterol e trigli cerídios), devem fazer parte integrante de uma rotina de parâ metros bioquímicos a serem analisados para a avaliação do grau de controle do diabetes.

5. Lipoproteínas

Se a análise dos lipídios totais, colesterol e triglicéridos mostram resultados contraditórios em toda literatura, estas divergências tornam-se ainda maiores quando estudamos as lipoproteínas.

Os estudos das lipoproteínas em diabéticos têm despertado o interesse de alguns pesquisadores, devido ao aumento na incidência de complicações ateroscleróticas associadas a esta doença ⁴⁶.

Fishep e Truitt ²⁹ afirmam que diabetes está comumente associado com aumento de pré-betalipoproteína, pois esta patologia se associa com diminuição de atividade da lipoproteína-lipase, que é a enzima mais importante na transformação de pré-beta em betalipoproteína.

Entretanto, Jones et all. ⁴⁹ em 1966, mostraram produção normal da lipoproteína-lipase em diabéticos.

Chance e Albutt ²⁰, estudando 135 crianças diabéticas antes do tratamento, observaram que 77% delas tinham algum tipo de alteração das lipoproteínas; 43% tinham acúmulo de pré-beta (tipo IV, na classificação de Fredrickson) ³³; 18%, aumento de beta e pré-beta (tipo III); 12%, aumento de quilomicrons e de pré-beta (tipo V) e 4%, aumento apenas da fração beta (tipo II). Estes autores observaram, também, que após o tratamento com insulina e normalização da dieta, quase a totalidade dos pacientes retornaram aos níveis normais de lipoproteínas.

Em seu estudo com 240 crianças diabéticas, em tratamento, Kaufmann et all.⁵¹, observaram alterações nas lipoproteínas em 24% delas, sendo que 11% eram do tipo II (aumento de beta), 10% do tipo IV (aumento de pré-beta) e 3% do tipo V (aumento da quilomicrons e pré-beta). Muito interessante no estudo destes autores é o fato de que, após o controle dos níveis de glicemia, mas mantida uma dieta habitual, não houve redução na percentagem das alterações lipoprotéicas, mudando apenas a ordem de incidência destas alterações, pois 21% dos pacientes passaram a apresentar aumento de beta (tipo II) e apenas 1% aumento de pré-beta (tipo IV). Após a introdução de dieta modificada, com restrição de colesterol e gorduras saturadas, a incidência de hiperlipoproteínas diminuiu para 5%, mostrando que a dieta, com restrição destes elementos, tem influência decisiva na melhoria dos níveis das lipoproteínas.

Chase & Glasgow²¹, estudando 40 crianças diabéticas, sendo 37 delas consideradas como tendo um bom controle de sua doença, obtiveram média de betalipoproteína de 609 ± 206 mg/dl e nos normais, de 357 ± 81 mg/dl, diferença esta altamente significativa. Os valores de pré-betalipoproteína foram de 55.71mg/dl nos diabéticos e 47 ± 25 mg/dl nos normais, diferença não significativa. Para a alfalipoproteína, eles obtiveram resultado estatisticamente significativo a favor dos normais, pois seus níveis médios foram de 368 ± 82 mg/dl contra 290 ± 112 mg/dl nos diabéticos. Como seus pacientes tinham um bom controle, segundo seus critérios, é provável que este aumento importante da fração beta possa ser explicado por ausência de uma dieta com restrição de gorduras saturadas e de colesterol, como salientado por Kaufmann et all.⁵¹.

A associação do aumento das lipoproteínas com o controle do diabetes, foi relatado também por Sosenko et all. ⁹⁰, em seu estudo com 105 diabéticos insulino-dependente, com idade média de 15 anos. Eles encontraram aumento significativo das frações beta e pré-betalipoproteínas na comparação com os normais e que a fração alfa lipoproteína não foi diferente nos dois grupos. Este aumento nos valores das lipoproteínas tinha correlação com a qualidade de controle da doença, medido pela hemoglobina glicosilada e pela glicemia.

Nikkila & Hormila ⁷³, na análise de 170 diabéticos insulino-dependente, mas com idades de 35 a 55 anos, também observaram correlação entre o aumento de lipoproteínas e o mau controle da doença.

Mann et all. ⁶⁵, em seu estudo com 50 diabéticos insulino-dependente, encontraram alterações lipoprotéicas em 10 deles, ou seja, 20%. Destes 10 pacientes, 9 tinham aumento da fração beta (tipo II) e apenas 1, aumento da fração pré-beta (tipo IV).

Da análise de nossos 51 casos, observamos (tabela 9) diferenças altamente significativas (a nível de 1%) entre diabéticos e controles nos valores das frações beta e pré-betalipoproteínas. Para a fração beta, a média nos diabéticos foi de 359.88 ± 77.60 contra 263.25 ± 35.79 mg/dl nos controles com um "t" entre eles de 8.08; para a fração pré-beta, a média nos diabéticos foi de 116.88 ± 17.22 mg/dl e nos controles de 94.21 ± 15.83 mg/dl com um "t" de 6.92. A fração alfa lipoproteína apresentou resultados médios de 154.58 ± 25.77 mg/dl para os diabé

ticos, e de 142.87 ± 15.84 mg/dl para os controles com um resultado do teste "t" de 2.76 (significativo a nível de 5%). Estas elevações importantes nos valores das lipoproteínas encontradas em nossos diabéticos confirmam os achados da maioria dos trabalhos da literatura e acreditamos que elas devam ter ocorrido em função de diversos fatores como controle da doença, familiar e, principalmente, de uma alimentação sem restrições importantes com relação a gorduras a que estes pacientes têm sido orientados.

Acreditamos, também, que para se obter conclusões mais objetivas a respeito da influência destes fatores nas dosagens de lipoproteínas, é necessária uma metodologia mais adequada, levando em conta a multiplicidade de fatores que podem interferir nestas dosagens.

Devido à associação negativa existente entre HDL-colesterol e a ocorrência de complicações vasculares⁸⁴, esta fração lipoprotéica é uma das mais pesquisadas em toda a literatura e também uma das que tem apresentado resultados mais contraditórios.

Tem sido demonstrado que pacientes com doença cardíaca isquêmica tem, significativamente, menor concentração de HDL no soro do que a população em geral^{2, 20}, sugerindo com isto, que esta fração lipoprotéica protegeria contra doenças coronarianas.

Como o diabetes está freqüentemente associado ao desenvolvimento de doenças arteriais, o estudo da fração HDL, comparando-a com o grau de controle da doença, tem sido motivo de várias pesquisas.

Kennedy et all. ⁵³, encontraram resultados não significativos na correlação da hemoglobina glicosilada com HDL-colesterol; o mesmo foi observado por Elkeles et all. ²⁸, em seu estudo com 40 diabéticos insulino-dependente, por Yudkin et all. ¹⁰⁶, em trabalho realizado com 60 diabéticos tratados com insulina e por Aleyassine et all. ⁴, na análise de 200 diabéticos, também tratados com insulina.

Pollak et all. ⁷⁹, estudando as frações HDL-colesterol, LDL-colesterol e VLDL-colesterol, também não observaram correlação da hemoglobina glicosilada com nenhuma destas frações lipoprotéicas.

Klujber et all. ⁵⁴ obtiveram correlação altamente significativa ($p < 0.001$) entre HbA₁ e HDL-colesterol, apesar de terem estudado apenas 28 crianças diabéticas.

Nikkila e Hormila ⁷³, também encontraram aumento desta fração lipoprotéica em diabéticos.

Estes resultados obtidos por Klujber et all. e por Nikkila & Hormila, poderiam sugerir que as complicações vasculares do diabetes devem ser dependentes de outros fatores que não a HDL-colesterol, uma vez que os níveis elevados desta fração de lipoproteínas protegem contra as doenças coronarianas.

Entre estes outros fatores associados com doenças vasculares, poderiam estar, por exemplo, o aumento da fração beta lipoproteína, como observado por Reckless et al.⁸⁴, que encontraram associação importante entre doença vascular e aumento de LDL (beta), em pacientes diabéticos tratados com insulina.

Resultados semelhantes foram obtidos por Sosenko et al.⁹⁰, que obtiveram correlação entre hemoglobina glicosilada e os componentes lipídicos usualmente considerados como relacionados com aterosclerose, isto é, todos os lipídios, exceto a fração alfa.

A análise de correlação entre hemoglobina glicosilada e lipoproteínas, de nosso trabalho, mostrou correlação altamente significativa com a fração beta ($p < 0.01$) (Figura 4), correlação positiva, embora com significância menor ($p < 0.05$) com pré-betalipoproteína e não-correlação com a fração alfa (tabelal1), confirmando os achados de Sosenko et al.⁹⁰.

Os nossos resultados e a análise dos trabalhos de literatura sugerem que:

1. medidas mais concretas devem ser tomadas para se conseguir diminuir os altos níveis de lipoproteínas observados em nossa população de diabéticos, possivelmente corrigindo-se o tipo de alimentação dos pacientes, restringindo-se colesterol e gorduras saturadas, para evitar o aumento da fração beta, que tem sido associado com as doenças vasculares em pacientes diabéticos tratados com insulina;

2. as dosagens de lipoproteínas no soro, devem fazer parte integrante de uma rotina de parâmetros bioquímicos utilizados para a avaliação do grau de controle dos pacientes diabéticos;

3. estudos prospectivos mais convincentes precisam ser realizados, tentando correlacionar a elevação dos níveis de lipoproteínas, particularmente da fração beta com a frequência e severidade das complicações vasculares do "Diabetes Mellitus".

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

1. Os "sintomas clínicos" e a "qualidade de alimentação", foram os únicos parâmetros clínicos que apresentaram correlação significativa com a hemoglobina glicosilada.
2. As médias de 13.45 ± 2.37 % nos diabéticos e de 7.21 ± 0.62 % nos controles, para a hemoglobina glicosilada e as médias das glicosúrias e das glicemias foram semelhantes às dos trabalhos de literatura.
3. A hemoglobina glicosilada mostrou correlação significativa com as glicemias, lipídios totais, colesterol, triglicerídios e com as frações "beta" e "pré beta" das lipoproteínas.
4. Os valores de lipídios totais, colesterol, triglicerídios e das três frações de lipoproteínas analisadas, foram significativamente maiores nos diabéticos do que nos "controles" pareados por sexo e idade.
5. Pela correlação apresentada com a hemoglobina glicosilada, e pela elevação de seus níveis, os lipídios tota

is, colesterol, triglicerídios e lipoproteínas devem fazer parte de uma rotina de parâmetros bioquímicos utilizados para a avaliação do controle de pacientes com DMID.

6. A alta correlação entre hemoglobina glicosilada e vários parâmetros clínicos e bioquímicos evidencia a importância da sua determinação na avaliação da qualidade de controle do DMID.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADLERSBERG, D. & EISLER, L. Circulating Lipids in diabetes mellitus. JAMA, 170:1261, 1959.
2. ALBERS, J.J. & CHEUNG, M.C. Quantitation of apolipoprotein A-II of human plasma High Density Lipoprotein. Circulation, 54: suppl.II, 93, 1976.
3. ALBRINK, M.J.; LAVIETES, P.H.; MAN, E.B. Vascular disease and, serum lipids in diabetes mellitus. Observations over thirty years (1931-1961). Ann. Intern. Med., 58: 305-23, 1963.
4. ALEYASSINE, H.; GARDINER, R.J.; TONKS, D.B.; KOCH, P. Glycosylated hemoglobin in diabetes mellitus: Correlations with fasting plasma glucose, serum lipids, and glycosuria. Diabetes Care, 3: 508-14, 1980.
5. ALLEN, D.W.; SCHROEDER, W.A.; BALOG, J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: A study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. J. Am. Chem. Soc., 80:1628-34, 1958.
6. BAETS, J. & LEZY, W. Improved method for lipoprotein electrophoresis on cellogel. Clin. Chim. Acta, 32:142-4, 1971.
7. BAR-OR, D.; STERN, Z.; NAPARSTEK, Y. Glycoylated hemoglobin and late complications of diabetes mellitus. The N. Engl. J. Med. 304:1607, 1981.
8. BLOODWORTH, J.M.B. Diabetic microangiopathy. Diabetes, 12:99-114, 1963.
9. BLOODWORTH, J.M.B. Experimental diabetic glomerulosclerosis. Arch. Path., 79:113, 1965.
10. BOOKCHIN, R.M. & GALOOP, P.M. Structure of hemoglobin A_{1c}: Nature of the N terminal beta chain blocking group. Biochem. Biophys. Res. Commun. 32:86-93, 1968.
11. BOYD, J.D. & KANTROW, A.H. Retardation of growth in diabetic children. Am. J. Dis. Child., 55:460-71, 1938.
12. BRUCK, E, & MAC GILLIVRAY, M.H. Interaction of endogenous Growth Hormone, cortisol, and catecholamines with blood glucose in children with brittle diabetes mellitus. Pediatr. Res., 9:535-41, 1975.

13. BUNN, H.F. Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes, 30:613-7, 1981.
14. BUNN, H.F. Nonenzymatic Glycosylation of protein: Relevance to diabetes. The Am. J. Med. 70:325-30, 1981.
15. BUNN, H.F.; HANEY, D.N.; GABBAY, K.H.; GALOOP, P.M. Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{1c}. Biochem. and Biophys. Res. Commun. 67:103-9, 1975.^{1c}
16. BUNN, H.F., HANEY, D.N.; KAMIN, S.; GABBAY, K.H.; GALOOP, P.M. The biosynthesis of human Hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. The J. Clin. Invest. 57:1652-9, 1976.
17. CAHILL JR, G.F.; ETZWILLER, D.D.; FREINKEL, N. "Control" and Diabetes. The N. Engl. J. Med. 294:1004-5, 1976.
18. CALNAN, M. & PECKHAM, C.S. Incidence of Insulin dependent diabetes in the first sixteen years of life. Lancet, 1:589-90, 1977.
19. CHABROL, E. & CHARONNAT, R. Une nouvelle reaction pour L'etude des Lipides. L'oleidemie Presse Med. 45:1713-4, 1937.
20. CHANCE, G.W. & ALBUTT, E.C. Serum lipids and lipoproteins in untreated diabetic children. Lancet, 2:1126-8, 1969.
21. CHASE, H.P. & GLASGOW, A.M. Juvenile diabetes mellitus and serum lipids and lipoprotein levels. Am. J. Dis. Child., 130:1113-7, 1976.
22. CHIN, H.P. & BLANKENHORN, D.H. On the precision of lipoprotein electrophoresis on cellulose acetate and its use in the diagnosis of hyperlipoproteinemia. Clin. Chim. Acta, 23:239-40, 1969.
23. CORDEIRO DE SOUZA, M.N.; LAMARÃO, S.N.; ARDUINO, F. Estatura final das crianças diabéticas. Estudo baseado em 108 casos. IN: XV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Anais. São Paulo, 1982 (resumo nº 192).
24. CORTES, A.B.; NICLEWICZ, E.D.; RAMOS, R., SÁ, L.; PAVÃO, Z. Hemoglobina Glicosilada em Diabetes Mellitus. IN: XIV CONGRESSO BRASILEIRO DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Anais. Fortaleza, 1980 (resumo nº).
25. DRASH, A. Diabetes mellitus in childhood: A review. The J. Pediatr. 78:919-41, 1971.
26. DRASH, A. The control of diabetes mellitus: Is it achievable? Is it desirable? The J. Pediatr., 88:1074-6, 1976.
27. DRASH, A. Hyperlipidemia and the control of diabetes mellitus. Am. J. Dis. Child.; 130:1057-8. 1976.

28. ELKELES, R.S.; WU, J.; HAMBLEY, J. Haemoglobin A_{1c}, blood glucose, and High density lipoprotein cholesterol in insulin requiring diabetics. Lancet, 2:547-8, 1978.
29. FISHEP, W.R. & TRUITT, D.H. The common hyperlipoproteinemias. Ann: Intern. Med., 85:497-508, 1976.
30. FITZGIBBONS, J.F.; KOLER, R.D.; JONES, R.T. Red Cell Age related changes of hemoglobins A_{1a+b} and A_{1c} in normal and diabetic subjects. The J. Clin. Invest., 58:820-4, 1976.
31. FLETCHER, M.J. A colorimetric method for estimating serum triglycerides. Clin. Chim. Acta, 22:393-7, 1968.
32. FRANÇOIS, R. & GILLET, P. Diabete infantil e Juvenil. In: Job, J.C. & Pierson, M. Endocrinologia pediátrica e crescimento. São Paulo, Manole, 1980. p. 365-412.
33. FREDRICKSON, D.S. & LEES, R.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation, 31:321-6, 1965.
34. FRINGS, C.S. & DUNN, R.T. A colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo phosphovanillin reaction. Am. J. Clin. Pathol., 53:89-91, 1970.
35. GABBAY, K.H.; HASTY, K.; BRESLOW, J.L.; ELLISON, R. C.; BUNN, H.F.; GALOPP, P.M. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44:859-64, 1977.
36. GABBAY, K.H.; SOSENKO, J.M.; BANUCHI, G.A.; MININSOHN, M. J.; FLUCKIGER, R. Glycosylated hemoglobins: Increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients. Diabetes, 28:337-40, 1979.
37. GIGLIOTTI, A.C.; ARDUINO, F.; ACHA, M.J.L. A hemoglobina A_{1c} na avaliação do controle do diabetes. J. Bras. Med. 37:55-61, 1979.
38. GOLDSTEIN, D.E.; WALKER, B.; REWLINGS, S.S.; HESS, R.L.; ENGLAND, J.D.; PETH, S.B.; HEWETT, J.E. Hemoglobin A_{1c} levels in children and adolescents with diabetes mellitus. Diabetes Care, 3:503-7, 1980 .
39. GONEN, B. & RUBENSTEIN, A.H. Haemoglobin A_{1c} and diabetes mellitus. Diabetologia, 15:1-8, 1978.
40. GONEN, B.; RUBENSTEIN, A.H.; ROCHMAN, H.; TANEGA, S.P.; HORWITZ, D.L. Haemoglobin A_{1c}: An indicator of the metabolic control of diabetic patients. Lancet, 2:734-6, 1977.
41. GRAF, R.J.; HALTER, J.B.; PORTE JR, D. Glycosylated hemoglobin in normal subjects and subjects with maturity-onset diabetes. Diabetes, 27:834-9, 1978.

42. GRANZOTO, J.A. Antigenos Leucocitários Humanos (H.L.A.) e diabetes mellitus insulínodépendente. Curitiba, 1980 97 pág. Tese, Mestrado, Universidade Federal do Paraná.
43. HANEY, D.N. & BUNN, H.F. Glycosylation of hemoglobin in vitro: Affinity labeling of hemoglobin by glucose-6-phosphate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73:3534-8, 1976.
44. HARDIN, R.C.; JACKSON, R.L.; JOHNSTON, T.L.; KELLY, H.G. The development of diabetic retinopathy. Effects of duration and control of diabetes. Diabetes, 5:397-1956.
45. HEINZE, E.; KOHNE, E.; MEISSNER, C.; BEISCHER, W.; TELLER, W.M.; KLEIHAEUER, E. Hemoglobin A_{1c} (Hb A_{1c}) in children with long standing and newly diagnosed diabetes mellitus. Acta Paediatr. Scand., 68:609-12, 1979.
46. HOWARD, B.V.; SAVAGE, P.J.; BENNION, L.J.; BENETT, P. H. Lipoprotein composition in diabetes mellitus. Atherosclerosis, 30:153-62, 1978.
47. HULTMAN, E. Rapid specific method for determination of aldoses in body fluids. Nature, 183:108-9, 1959.
48. IRVINE, W.J.; MC CALLUM, C.J.; GRAY, R.S.; CAMPBELL, C. J.; DUNCAN, L.J.P.; FARQUHAR, J.W.; VAUGHAN, H.; MORAIS, P.J. Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus. Correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and H.L.A. type. Diabetes, 26:138-47, 1977.
49. JONES, D.P.; PLOTKIN, G.R.; ARKY, R.A. Lipoprotein lipase activity in patients with diabetes mellitus, with and without hyperlipemia. Diabetes, 15:565-70, 1966.
50. KAMPEN, E.J.; VAN.; PLOEG, Ph. W. VAN DER. Lipoprotein electrophoresis on gelatinized cellulose acetate. Clin. Chem. Acta, 40:485-8, 1972.
51. KAUFMANN, R.L.; ASSAL, J. PH.; SOELDNER, J.S.; WILMSHURST, E.G.; LEMAIRE, J.R.; GLEASON, R.E.; WHITE, P. Plasma lipid levels in diabetic children. Effect of diet restricted in cholesterol and saturated fats. Diabetes, 24:672-8, 1975.
52. KEIDING, N.R.; ROOT, H.F.; MARBLE, A. Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications. JAMA, 150:964-9, 1952.
53. KENNEDY, A.L.; LAPPIN, T.R.J.; LAVERY, T.D.; HADDEN, D. R.; WEAVER, J.A.; MONTGOMERY, D.A.D. Relation of high-density lipoprotein cholesterol concentration to type of diabetes and its control. Brit. Med. J. 2: 1191-4, 1978.
54. KLUJBER, L.; MOLNAR, D.; KARDOS, M.; JASZAI, V.; SOLTESZ, G.; MESTYAN, J. Metabolic control, glycosylated haemoglobin and high density lipoprotein cholesterol in diabetic children. Eur. J. Pediatr. 132:289-97, 1979.

55. KNIGHT, J.A.; ANDERSON, S.; RAWLE, J.M. Chemical basis of the sulfo-phospho-vanillin reaction for estimating total serum lipids. Clin. Chem., 18:199-202, 1973.
56. KNOWLES, H.C.; GUEST, G.M.; LAMPE, J.; KESSLER, M., SKILLMAN, T.G. The course of juvenile diabetes treated with unmeasured diet. Diabetes, 14:239-73, 1965.
57. KOENIG, R.J.; PETERSON, C.M.; JONES, R.L.; SAUDEK, C.; LEHRMAN, M.; CERAMI, A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. The N. Engl. J. of Med., 295:417-20, 1976.
58. KOENIG, R.J.; PETERSON, C.M.; KILO, C.; CERAMI, A.; WILLIAMSON, J.R. Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. Diabetes, 25:230-2, 1976.
59. LESTRADET, H. & BESSE, J. La frequence du diabète infantile et juvenile em France. Bull. Inf. Aide. Jeunes. Diabet., 2:53-62, 1978.
60. LESTRADET, H. et MEGEVAND, A. The Mauriac's syndrome. In Diabetes in Juveniles. Mod. Probl. Paediat., vol.12: Bâle, 1975, Karger, éd. 164-168. [citado por] Job, J. C. & Pierson, M. óp. cit. 30.
61. LOWRY JR., A.D. & BORACH, J.H. Predictive values of lipo protein and cholesterol determinations in diabetic patients who developed cardiovascular complications. Circulation, 17:14-21, 1958.
62. MALONE, J.I. Newer aspects of diabetes. Adv. Pediatr. 24: 1-41, 1977.
63. MALONE, J.I.; HELLRUNG, J.M.; MALPHUS, E.W.; ROSEMBLOOM, A.L.; GRGIC, A.; WEBER, F.T. Good diabetic control - a study in mass delusion. The J. Pediatr. 88:943-7, 1976.
64. MALONE, J.I.; ROSEMBLOOM, A.L.; GRGIC, A.; WEBER, F. T. The role of urine sugar in diabetic management. Am. J. Dis. Child., 130:1324-7, 1976.
65. MANN, J.I.; HUGHSON, W.G.; HOLMAN, R.R.; HONOUR, A.J.; THOROGOOD, M.; SMITH, A.; BAUM, J.D. Serum lipids in treated diabetic children and their families. Clin. Endocrinol. 8: 27-33, 1978.
66. MARBLE, A. Relation of control of diabetes to vascular sequelae. Med. Clin. North. Am., 49:1137-45, 1965.
67. MAUER, S.M.; STEFFES, M.W.; SUTHERLAND, D.E.R.; NAJARIAN, J.S.; MICHAEL, A.F.; BROWN, D.M. Studies of the rate of regression of the glomerular lesions in diabetic rats treated with pancreatic islet transplantation. Diabetes, 24:280-5, 1975.

68. MCDONALD, M.J.; SHAPIRO, R.; BLEICHMAN, M.; SOLWAY, J.; BUNN, H.F. Glycosylated minor components of human adult hemoglobin. The J. Biol. Chem., 253:2327-32, 1978.
69. MENSER, M.A.; FORREST, J.M.; BRANSBY, R.D. Rubella infection and diabetes mellitus. Lancet, 1:57-60, 1978.
70. MESSERSCHMIDT, H.J.M. & SEDEE, P.D.J.W. Lipid screening and lipoprotein electrophoresis by cellogel. Clin. Chem. Acta, 36:51-60, 1972.
71. MOORE, W.V.; KNAPP, J.; KAUFFMAN, R.L.; PERKINS, W.G. Plasma lipid levels in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care, 2:31-4, 1979.
72. NEW, M.I.; ROBERTS, T.N.; BIERMAN, E.L.; READER, G.G. The significance of blood lipid alterations in diabetes mellitus. Diabetes, 12:208-12, 1963.
73. NIKKILA, E.A. & HORMILA, P. Serum lipids and lipoproteins in insulin-treated diabetes. Demonstration of increased high density lipoprotein concentrations. Diabetes, 27:1078-86, 1978.
74. PARVING, H.H.; NOER, I.; DECKERT, T.; EVRIN, P.E.; NIELSEN, S.L.; LYGNSOE, J.; MOGENSEN, C.E.; RORTH, M.; SUENDSEN, P.A.; JENSEN, J.T.; LASSEN, N.A. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetes. Diabetologia, 12:161-6, 1976.
75. PAULSEN, E.P. Hemoglobin A_{1c} in childhood diabetes. Metabolism, 22:269-71, 1973.
76. PAULSEN, E.P. & KOURY, M. Hemoglobin A_{1c} levels in insulin-dependent and independent diabetes mellitus. Diabetes, 25:(suppl.2)-890-6, 1976.
77. PAZ-GUEVARA, A.T.; HSU, T.H.; WHITE, P. Juvenile diabetes mellitus after forty years. Diabetes, 24:559-65, 1975.
78. PETERSON, C.M.; KOENIG, R.J.; SAUDEK, C.D.; CERAMI, A. Correlation of serum triglyceride levels and hemoglobin A_{1c} concentrations in diabetes mellitus. Diabetes, 26:507-9, 1977.
79. POLLAK, A.; WIDHALM, K.; HAVELEC, L.; FRISCH, H.; SCHOBER, E. Glycosylated hemoglobin (Hb A_{1c}) and plasma lipoproteins in juvenile onset diabetes mellitus. Acta Paediatr. Scand. 69:475-9, 1980.
80. PORTE JR., D. & HALTER, J. The endocrine pancreas and Diabetes Mellitus. IN: Willians, R.H. Textbook of Endocrinology. ed. Philadelphia, Saunders, 1981. p. 716-843.
81. POSTMA, T. & STROES, J.A.P. Lipid screening in clinical chemistry. Clin. Chim. Acta, 22:569-78, 1968.

82. RAHBAR, S. An abnormal haemoglobin in red cell of diabetics. Clin. Chim. Acta, 22:296-8, 1968.
83. RAHBAR, S.; BLUMENFELD, O.; RANNEY, H.M. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. Biochem. Biophys. Res. Commun, 36:838-45, 1969.
84. RECKLESS, J.P.D.; BETTERIDGE, D.J.; WU, P.; PAYNE, B.; GALTON, D.J. High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus. Brit. Med. J., 1:883-6, 1978.
85. ROSEMBLOOM, A.L.; KOHRMAN, A.; SPERLING, M. Classification and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents. The J. Pediatr., 99:320-3, 1981.
86. ROTTER, J.I. & REMOIN, D.L. Heterogeneity in diabetes mellitus Update, 1978. Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile - onset insulin -dependent diabetes mellitus. Diabetes, 27:599-605, 1978.
87. SCHRÖTER, W.; JENTSCH, E.; STUMPF, B.; KUBEL, R.; TURNER-HECKMANN, E.; GAHR, M. Glycosylated hemoglobins and their relation to the control of juvenile diabetes mellitus. Helv. Paediatr. Acta, 33:535-42, 1978.
88. SHAPIRO, R.; MCMANUS, M.J.; ZALUT, C.; BUNN, F. Sites of nonenzymatic glycosylation of human hemoglobin A. The J. Biol. Chem., 255:3120-7, 1980.
89. SIPERSTEIN, M.D.; FOSTER, D.W.; KNOWLES JR, H.C.; LEVINE, R.; MADISON, L.L. Control of blood glucose and diabetic vascular disease. The N. Engl. J. Med., 296:1060-2, 1977.
90. SOSENKO, J.M.; BRESLOW, J.L.; MIETTINEN, O.S.; GABBAY, K.H. Hyperglycemia and plasma lipid levels. The N. Engl. J. Med., 302:650-4, 1980.
91. SPERLING, M.A. Diabetes Mellitus. Pediatr. Clin. North. Am., 26:149-69, 1979.
92. SPIRO, R.G. Role of insulin in two pathways of glucose metabolism in vivo. Glucosamine and glycogen synthesis. Ann. N. Y. Acad. Sci., 82:366-73, 1959.
93. STERKY, G. Growth pattern in juvenile diabetes. Acta Paediatr. Scand. (suppl. 177):80, 1967.
94. STERKY, G.; LARSSON, Y.; PIERSON, B. Blood lipids in diabetic and non-diabetic school children. Acta Paediatr. Scand., 52:11-21, 1963.
95. STEVENS, V.J.; VLASSARA, H.; ABATI, A.; CERAMI, A. Nonenzymatic Glycosylation of hemoglobin. The J. Biol. Chem. 252:2998-3002, 1977.

96. SULTZ, H.A.; HART, B.A.; ZIELEZNY, M.; SCHLESINGER, E. In mumps virus an etiologic factor in juvenile Diabetic Mellitus? The J. Pediatr., 86:654-6, 1975.
97. TAMBORLANE, W.V. and SHERWIN, R.S. Diabetes control and complications: New strategies and insights. The J. Pediatr., 102:805-13, 1983.
98. TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Arch. Dis. Child., 41:454-71; 613-35, 1966.
99. TCHOBROUTZKY, G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. Diabetologia, 15:143-52, 1978.
100. TRIVELLI, L.A.; RANNEY, H.M.; LAI, H.T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. The N. Engl. J. Med., 284:353-7, 1971.
101. TZE, W.J.; THOMPSON, K.H.; LEISCHTER, J. HbA_{1c} an indicator of diabetic control. The J. Pediatr., 93:13-6, 1978.
102. WEIL JR, W.B. Skeletal maturation in juvenile diabetes mellitus. Pediatr. Res., 1:470, 1967.
103. WHITE, P. Growth and development of juvenile diabetes. In: M. Demole. IV Congr ss de la f d ration internationale du diab te. 4. vol. 1, Gen ve, 1961, M dicine et Hygiene  d, 333-341, [citado por] Job, J.C. & Pierson, M. op. cit. 30.
104. WHITE, P. The child with diabetes. The Med. Clin. North. Am., 49:1069-79, 1965.
105. WINEGRAD, A.I.; MORRISON, A.D.; CLEMENTS, R.S. Jr. Polyol pathway activity in aorta, vascular and neurological changes in early diabetes. N. Y. Acad. Press. 117, 1973, [Citado por] Siperstein, M.D. et al. M. op. cit. 87
106. YUDKIN, J.S.; BOUCHER, B.J.; FRANCE, M.W.; WELCH, S.G.; SWINDLEHURST, C. The relationship between concentrations of glycosylated haemoglobins and of serum high-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients. Clin. Sci., 56:269-72, 1979.

ANEXOS

ANEXO 1 - DADOS CLÍNICOS COM SEUS RESPECTIVOS "SCORES" (DIABÉTICOS)

Nº	NOME	IDADE	SEXO	DOSE DE INSULINA	TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	ALIMENTAÇÃO	ALIMENTAÇÃO (ESCORE)	CRESCIMENTO		INTERCORRÊNCIAS	INTERCORRÊNCIAS (ESCORE)	SINTOMAS CLÍNICOS	SINTOMAS CLÍNICOS (ESCORE)	
								CANAL	PERCENTIL					
01	DB	7a7m	FEM	040	3,00	Normocalórica	1	Mantendo	25%	1	Não	1	Irritabilidade, fome fora do horário, apatia, sudorese, palidez.	2
02	ELE	9a4m	MASC	024	2,16	Normocalórica	1	Retardando	25%	3	Não	1	Poliúria	3
03	ASM	5a0m	FEM	020	3,00	Normocalórica	1	Acelerando	25-50%	2	Não	1	Não	1
04	SS	17a0m	FEM	088	6,66	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	Não	1	Não	1
05	PCM	9a2m	MASC	030	1,41	Normocalórica	1	Retardando	25%	3	Piodermite	2	Polidipsia, poliúria	3
06	EF	2a6m	FEM	024	2,25	Abusos freq.	3	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Polidipsia, poliúria, irritabilidade, sudorese.	5
07	GN	8a9m	FEM	044	2,00	Normocalórica	1	Retardando	10-25%	3	Piodermite	2	Poliúria e polifagia	4
08	ACA	10a0m	FEM	062	3,50	Abusos, às vezes	2	Mantendo	50%	1	Não	1	Fome fora do horário, palidez	2
09	JAT	1a10m	FEM	012	1,16	Abusos freq.	3	Acelerando	75%	2	Internada por hipoglicemia + crise convulsiva.*	2	Polifagia, polidipsia, poliúria, irritabilidade, astenia, fome fora do horário.	5
10	RSG	4a0m	MASC	014	0,83	Abusos freq.	3	Retardando	50%	3	Stress Escolar.* Diarréia + Virose.	2	Polidipsia, polifagia, poliúria, palidez, irritabilidade, fome fora do horário.	5
11	EF	4a7m	FEM	004	0,83	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	Virose	2	Não	1
12	EC	11a0m	MASC	030	10,00	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	Furunculose	2	Polidipsia e poliúria	3
13	RT	3a0m	MASC	004	0,83	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	IVAS	2	Irritabilidade, fome fora do horário, sudorese	2
14	FB	4a0m	FEM	006	0,83	Normocalórica	1	Mantendo	75%	1	2 amigdalites	2	Não	1
15	M.M	9a0m	MASC	014	0,66	Normocalórica	1	Mantendo	3-10%	1	Não	1	Fome fora do horário	2
16	DM	18a0m	FEM	030	2,25	Normocalórica	1	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Astenia, tremores, sudorese	2
17	WVP	6a6m	MASC	014	5,00	Abusos freq.	3	Mantendo	10-25%	1	Stress (iniciou na escola)	2	Poliúria, fome fora do horário	4
18	WZS	9a6m	MASC	044	8,00	Abusos freq.	3	Mantendo	10-25%	1	Piodermite	2	Poliúria, polidipsia, irritabilidade, sudorese	5
19	TR	12a6m	FEM	040	4,00	Abusos freq.	3	Retardando	12cm + 3% o	3	Stress (Provas)	2	Polidipsia e poliúria	2
20	ETP	8a8a	MASC	020	5,58	Normocalórica	1	Mantendo	3-10%	1	Não	1	Não	1
21	WA	8a1m	MASC	020	7,33	Abusos freq.	3	Mantendo	3-10%	1	IVAS com febre, Diarréia crônica, Doença Celíaca.*	2	Polifagia, polidipsia, poliúria, palidez, astenia, tremores, sudorese.	5
22	L.G	16a0m	MASC	064	7,00	Abusos, às vezes	2	Mantendo	+ do 3% o	1	Fratura de pé direito	2	Poliúria	3
23	MCF	7a2m	FEM	026	3,50	Abusos freq.	3	Retardando	10%	3	Não	1	Polifagia, polidipsia, poliúria	4
24	PD	11a0m	MASC	020	4,00	Abusos freq.	3	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Polidipsia, poliúria	3
25	R.W	9a0m	MASC	042	5,00	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	Não	1	Não	1
26	CEE	13a0m	MASC	040	6,00	Abusos às vezes	2	Acelerando	10-25%	3	Vários Sotogy *	2	Irritabilidade e fome fora do horário	2
27	AGA	15a2m	MASC	094	7,00	Normocalórica	1	Mantendo	3-10%	1	Não	1	Não	1
28	MAG	9a6m	MASC	024	2,33	Abusos freq.	3	Mantendo	10-25%	1	Piodermite	2	Polidipsia, poliúria, polifagia, irritabilidade, fome fora do horário.	5
29	MJZY	8a4m	FEM	016	1,50	Abusos freq.	3	Retardando	25-50%	3	Amigdalite	2	Não	1
30	GH	12a3m	MASC	078	2,83	Abusos freq.	3	Retardando	3cm + 3% o	3	Não	1	Polifagia, Poliúria e polidipsia	4
31	GM	14a1m	FEM	098	3,00	Normocalórica	1	Mantendo	+ do 97%	1	Não	1	Poliúria	3

* Intercorrências graves

o Abaixo do 3º percentil

ANEXO 1 (CONT.) - DADOS CLÍNICOS E SEUS RESPECTIVOS "SCORES" (DIABÉTICOS)

Nº	NOME	IDADE	SEXO	DOSE DE INSULINA	TEMPO DE DOENÇA (ANOS)	ALIMENTAÇÃO	ALIMENTAÇÃO (ESCORE)	CRESCIMENTO		INTERCORRÊNCIAS	INTERCORRÊNCIAS (ESCORE)	SINTOMAS CLÍNICOS	SINTOMAS CLÍNICOS (ESCORE)	
								CANAL	PERCENTIL					
32	FF	8a4m	FEM	032	2,50	Abusos freq.	3	Retardando	3cm + 3%	3 °	Não	1	Polidipsia e poliúria	3
33	DB	14a11m	FEM	045	10,00	Abusos freq.	3	Mantendo	10%	1	Não	1	Polifagia, polidipsia e poliúria	4
34	JEW	6a2m	MASC	015	4,66	Abusos freq.	3	Mantendo	25-50%	1	Não	1	Polidipsia e poliúria	3
35	OZ	13a0m	MASC	128	4,00	Abusos freq.	3	Acelerando	50-75%	2	Não mudava dose de insulina, não fazia exames *	2	Não	1
36	AMX	12a0m	FEM	016	0,41	Normocalórica	1	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Não	1
37	LNN	5a10m	MASC	018	2,00	Abusos, às vezes	2	Mantendo	50-75%	1	Amigdalite	2	Não	1
38	CLM	13a11m	MASC	060	6,00	Abusos, às vezes	2	Mantendo	10%	1	Não mudava dose de insulina, não voltava à consulta a 2 anos, IVAS *	2	Polifagia, polidipsia, poliúria	4
39	LPS	10a9m	MASC	032	4,00	Abusos freq.	3	Mantendo	2cm + 3%	1 °	Virose	2	Polifagia, polidipsia, poliúria, astenia palidez.	5
40	APB	11a5m	FEM	025	7,00	Normocalórica	1	Mantendo	25%	1	Não	1	Lipotimia, sudorese, palidez	2
41	LGG	11a9m	MASC	032	6,50	Abusos, às vezes	2	Mantendo	3-10%	1	IVAS	2	Poliúria	3
42	CPC	10a0m	FEM	032	0,75	Normocalórica	1	Mantendo	25-50%	1	Não	1	Não	1
43	MM	7a0m	FEM	026	5,50	Abusos freq.	3	Mantendo	25-50%	1	Não	1	Polidipsia, polifagia e poliúria	4
44	CEL	3a10m	FEM	006	0,83	Normocalórica	1	Mantendo	50-75%	1	IVAS	2	Polidipsia	3
45	EPB	17a4m	MASC	140	6,00	Abusos freq.	3	Retardando	7cm + 3%	3 °	Não	1	Polidipsia e poliúria	3
46	JES	16a7m	MASC	030	10,0	Normocalórica	1	Mantendo	10-25%	1	Fratura de MSE.	2	Polidipsia e poliúria	3
47	SSS	14a6m	FEM	024	6,00	Normocalórica	1	Acelerando	25-50%	2	Não	1	Não	1
48	PSA	11a6m	MASC	056	8,00	Abusos, às vezes	2	Mantendo	25-50%	1	IVAS	2	Não	1
49	LIM	13a1m	MASC	110	0,41	Normocalórica	1	Mantendo	10-25%	1	Não	1	Fome fora do horário	2
50	FM	8a10m	FEM	016	1,00	Normocalórica	1	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Polifagia, astenia, tremores	5
51	JJG	4a2m	MASC	016	0,91	Abusos freq.	3	Mantendo	50-75%	1	Não	1	Polifagia e poliúria	4

* Intercorrências graves
c Abaixo do 3º percentil

ANEXO 2 - EXAMES COMPLEMENTARES (DIABÉTICOS)

Nº	NOME	IDADE	SEXO	GLICOSÚRIA	GLICOSÚRIA	MÉDIA	GLICEMIA	GLICEMIA	MÉDIA	LIPÍDIOS	COLESTEROL	TRIGLICERÍDIOS	Beta		Pré-Beta		Alfa		HbA _{1c} (%)
				1ª CONSULTA	2ª CONSULTA	DAS GLICOSÚRIAS	1ª CONSULTA	2ª CONSULTA	DAS GLICEMIAS				TOTAIS	mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	
01	DB	7a7m	FEM	59,5	23,2	41,3	220,0	62,0	141,0	650,3	208,7	43,3	371,3	57,1	116,4	17,9	162,6	25,0	10,7
02	ELE	9a4m	MASC	115,8	49,1	32,4	300,0	200,0	250,0	743,0	238,6	95,7	442,8	59,6	126,3	17,0	173,9	23,4	12,0
03	ASM	5a0m	FEM	23,4	37,7	30,5	88,0	33,0	60,5	500,0	136,7	30,8	275,0	55,0	99,0	19,8	126,0	25,2	10,7
04	SS	17a0m	FEM	154,6	106,4	130,5	138,0	95,0	116,5	708,3	228,4	63,2	384,6	54,3	131,7	18,6	192,0	27,1	12,9
05	PDM	9a2m	MASC	57,2	101,1	79,1	200,0	216,0	208,0	442,8	151,3	71,1	236,8	53,5	82,4	18,6	123,6	27,9	10,3
06	EP	8a6m	FEM	198,4	116,5	157,4	228,0	250,0	239,0	727,6	220,1	89,2	437,3	60,1	122,2	16,8	168,1	23,1	12,9
07	CM	8a9m	FEM	70,5	12,1	41,3	64,0	105,0	84,5	591,8	181,3	38,6	339,7	57,4	123,1	20,8	129,0	21,8	11,0
08	ACA	10a0m	FEM	31,9	59,2	45,5	233,0	242,0	237,5	589,6	188,5	38,1	372,6	63,2	92,0	15,6	125,0	21,2	11,5
09	JAT	1a10m	FEM	-	43,5	-	330,0	330,0	330,0	582,0	193,7	51,2	350,4	60,2	113,5	19,5	118,1	20,3	16,5
10	PSG	4a0m	MASC	11,6	25,0	18,3	354,0	250,0	302,0	620,8	193,2	83,3	409,0	65,9	132,2	21,3	79,5	12,8	13,8
11	PF	4a7m	FEM	9,0	20,8	14,9	98,0	70,0	84,0	533,0	176,0	21,8	319,3	59,9	92,2	17,3	121,5	22,8	14,2
12	EC	11a0m	MASC	98,6	111,0	104,8	77,0	290,0	183,5	781,3	232,8	96,5	478,9	61,3	137,5	17,6	164,9	21,1	13,3
13	RT	3a0m	MASC	18,4	25,2	21,8	37,0	120,0	78,5	509,1	161,5	45,2	266,8	52,4	104,4	20,5	137,9	27,1	14,2
14	FB	4a0m	FEM	3,8	1,6	2,7	100,0	100,0	100,0	720,0	188,9	28,4	390,9	54,3	145,4	20,2	183,7	25,5	10,2
15	MVM	9a0m	MASC	43,0	47,0	45,0	226,0	144,5	185,2	503,9	168,2	43,2	283,7	56,3	103,3	20,5	116,9	23,2	11,7
16	DM	18a0m	FEM	-	178,0	-	184,0	183,0	183,5	539,1	193,8	48,5	283,6	52,6	98,7	18,3	156,8	29,1	11,5
17	W/P	6a2m	MASC	75,6	96,8	86,2	228,0	222,0	225,0	626,1	187,5	71,3	351,2	56,1	107,7	17,2	167,2	26,7	12,0
18	WZS	9a6m	MASC	0,0	46,4	23,2	280,0	200,0	240,0	660,9	181,3	51,2	378,1	57,2	101,1	15,3	181,7	27,5	13,0
19	TR	12a6m	FEM	35,0	152,6	93,8	96,0	91,0	93,5	452,2	168,8	43,3	232,9	51,5	87,3	19,3	132,0	29,2	11,0
20	ETP	8a2m	MASC	20,7	46,2	33,4	126,0	141,0	133,5	660,8	177,3	42,3	347,6	52,6	137,4	20,8	175,8	26,6	13,3
21	WA	8a1m	MASC	62,7	51,3	57,0	66,0	200,0	133,0	681,3	180,5	86,8	367,9	54,0	155,3	22,8	158,1	23,2	16,4
22	LAC	16a0m	MASC	90,0	90,0	90,0	66,0	200,0	133,0	563,8	140,0	42,0	299,4	53,1	113,9	20,2	150,5	26,7	14,5
23	MCF	7a2m	FEM	78,3	71,4	74,8	233,0	41,0	137,0	674,0	200,6	48,3	392,9	58,3	129,4	19,2	151,7	22,5	12,6
24	PD	11a0m	MASC	84,3	49,0	66,6	380,0	122,7	251,3	581,9	186,6	62,0	324,1	55,7	99,5	17,1	158,3	27,2	16,3
25	EMW	9a0m	MASC	86,2	55,0	70,6	400,0	54,5	227,2	490,3	110,0	52,7	245,6	50,1	115,7	23,6	129,0	26,3	12,4
26	CZE	13a0m	MASC	20,4	16,0	18,2	74,0	140,0	107,0	545,4	160,3	41,8	278,7	51,1	116,2	21,3	150,5	27,6	13,0
27	AGR	15a0m	MASC	125,3	28,1	76,7	166,0	82,0	124,0	488,9	136,9	43,2	245,4	50,2	107,1	21,9	136,4	27,9	11,6
28	MFG	9a5m	MASC	81,0	91,0	86,0	130,0	127,0	128,5	711,1	191,8	52,3	414,6	58,3	142,9	20,1	153,6	21,6	13,4
29	MUZRY	8a4m	FEM	37,4	42,7	40,0	226,0	250,0	238,0	648,9	150,7	36,5	352,3	54,3	136,3	21,0	160,3	24,7	14,3
30	OH	12a2m	MASC	84,5	104,0	94,2	60,0	333,0	196,5	465,9	147,1	66,4	253,9	54,5	90,4	19,4	121,6	26,1	12,9
31	GM	14a1m	FEM	110,0	7,6	58,8	91,0	72,7	81,8	476,2	138,5	38,7	240,5	50,5	101,4	21,3	134,3	28,2	9,8
32	EP	8a4m	FEM	31,2	187,5	109,3	80,0	173,0	126,5	795,8	271,4	87,3	524,4	65,9	128,1	16,1	143,3	18,0	18,2
33	DB	14a11m	FEM	56,0	85,5	70,7	291,0	272,0	281,5	695,0	208,3	56,5	377,4	54,3	119,5	17,2	198,1	28,5	16,0
34	JEW	6a2m	MASC	27,0	44,5	35,7	104,0	345,0	224,5	712,8	210,3	35,4	414,1	58,1	116,2	16,3	182,5	25,6	13,4
35	OZ	13a0m	MASC	32,0	66,5	49,2	84,5	300,0	192,2	654,3	152,5	45,3	352,7	53,9	115,2	17,6	186,4	28,5	18,3
36	AMK	12a0m	FEM	110,0	-	-	342,0	87,0	214,5	562,1	143,9	25,3	292,9	52,1	106,8	19,0	162,4	28,9	13,7
37	LVN	5a10m	MASC	16,0	23,7	19,8	47,0	180,0	113,5	581,0	150,3	25,3	299,2	51,5	116,8	20,1	165,0	28,4	11,2
38	CLM	18a11m	MASC	107,0	85,2	96,1	215,0	179,0	197,0	636,4	145,8	63,4	344,9	54,2	118,4	18,6	173,1	27,2	18,2
39	LPS	10a9m	MASC	50,0	3,8	26,9	242,0	168,0	205,0	723,5	202,6	96,5	414,6	57,3	123,7	17,1	185,2	25,6	14,6
40	ARB	11a5m	FEM	13,0	45,0	29,0	218,0	190,0	204,0	768,1	213,0	41,3	459,3	59,8	146,7	19,1	162,1	21,1	16,8

ANEXO 2 (CONT.) - EXAMES COMPLEMENTARES (DIABÉTICOS)

Nº	NOME	IDADE	SEXO	GLICOSÚRIA	GLICOSÚRIA	MÉDIA	GLICEMIA	GLICEMIA	MÉDIA	LIPÍDIOS	COLESTEROL	TRIGLICERÍDIOS	Beta		Pré-Beta		Alfa		HbA _{1c} (%)
				1ª CONSULTA	2ª CONSULTA	DAS GLICOSÚRIAS	1ª CONSULTA	2ª CONSULTA	DAS GLICEMIAS				mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%	
41	LGG	11a9m	MASC	71,0	40,0	55,5	309,0	110,0	209,5	780,2	225,3	37,3	501,7	64,3	118,6	15,2	159,9	20,5	14,8
42	CRC	10a0m	FEM	38,6	31,0	34,8	108,0	45,0	76,5	696,3	187,2	30,9	395,5	56,8	121,9	17,5	178,9	25,7	10,0
43	MM	7a0m	FEM	86,0	60,5	73,2	429,0	277,0	353,0	786,3	219,8	102,7	496,9	63,2	142,3	18,1	147,1	18,7	14,9
44	CML	3a10m	FEM	89,0	131,0	110,0	223,0	233,0	228,0	804,3	277,2	43,2	537,3	66,8	124,7	15,5	142,3	17,7	17,2
45	BPC	17a4m	MASC	98,0	63,5	80,7	317,0	430,0	373,5	709,8	200,3	88,1	432,3	60,9	122,1	17,2	155,4	21,9	19,5
46	JDS	16a7m	MASC	75,0	120,0	97,5	234,0	191,0	212,5	760,1	233,2	78,6	411,2	54,1	138,3	18,2	210,6	27,7	12,7
47	SSS	14a6m	FEM	52,5	152,0	102,2	75,0	140,0	107,5	705,0	185,7	40,6	380,0	53,9	116,3	16,5	208,7	29,6	12,0
48	PSA	11a6m	MASC	10,0	36,0	23,0	206,0	190,0	198,0	620,0	167,8	50,3	332,9	53,7	132,7	21,4	154,4	24,9	12,0
49	LIM	13a1m	MASC	17,4	82,5	49,9	104,0	244,0	174,0	502,9	141,7	32,5	275,6	54,8	92,0	18,3	135,3	26,9	14,8
50	KM	8a10m	FEM	47,5	60,5	54,0	90,0	127,0	108,5	591,3	150,7	45,9	346,5	58,6	96,4	16,3	148,4	25,1	12,0
51	JJG	4a2m	MASC	12,4	8,2	10,3	195,0	216,0	205,5	643,5	219,2	51,4	397,0	61,7	102,3	15,9	144,2	22,4	11,8
				$\bar{x} = 59,72$	$\bar{x} = 64,64$	$\bar{x} = 60,68$	$\bar{x} = 184,55$	$\bar{x} = 177,73$	$\bar{x} = 181,14$	$\bar{x} = 631,35$	$\bar{x} = 184,81$	$\bar{x} = 53,81$	359,88	56,59	116,88	18,66	154,58	24,73	13,45
				$s = 42,25$	$s = 45,10$	$s = 34,64$	$s = 104,10$	$s = 88,64$	$s = 74,03$	$s = 101,67$	$s = 35,53$	$s = 21,42$	77,60	4,30	17,22	2,05	25,77	3,53	2,37
				$s_x = 6,03$	$s_x = 6,37$	$s_x = 5,00$	$s_x = 14,57$	$s_x = 12,41$	$s_x = 10,36$	$s_x = 14,23$	$s_x = 4,97$	$s_x = 3,00$	10,86	0,60	2,41	0,28	3,60	0,49	0,33

ANEXO 3 - EXAMES COMPLEMENTARES NOS CONTROLES

Nº	NOME	IDADE	SEXO	GLICEMIA	LIPÍDIOS	COLESTEROL	TRIGLICERÍDIOS	Beta		Pré-Beta		Alfa		HbA _{1c}
								mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%	
01.	IS	15a5m	FEM	61	510,1	152,6	45,3	263,2	51,6	96,4	18,9	150,5	29,5	7,4%
02	LL	18a3m	FEM	68	456,1	127,5	38,6	237,6	52,1	93,9	20,6	124,6	27,3	7,1%
03	DM	4a10m	FEM	65	480,3	147,5	46,8	255,5	53,2	85,9	17,9	138,9	28,9	6,8%
04	EB	13a4m	MASC	66	593,5	160,1	68,4	327,6	55,2	121,7	20,5	144,2	24,3	6,7%
05	PB	9a11m	FEM	66	562,8	155,3	56,5	305,6	54,3	109,7	19,5	147,5	26,2	7,0%
06	EF	18a7m	MASC	66	484,8	138,6	49,3	255,0	52,6	86,8	17,9	143,0	29,5	7,2%
07	LCS	11a1m	FEM	77	476,3	152,9	38,9	244,8	51,4	75,3	15,8	156,2	32,8	7,7%
08	ECC	10a5m	FEM	61	490,6	135,8	70,2	263,0	53,6	108,4	22,1	119,2	24,3	7,6%
09	EAC	7a8m	FEM	61	460,8	127,5	40,3	231,3	50,2	99,5	21,6	130,0	28,2	5,0%
10	EAC	12a1m	MASC	66	480,0	129,4	53,8	255,4	53,2	107,0	22,3	117,6	24,5	7,7%
11	NB	16a11m	FEM	55	544,2	162,3	66,8	298,2	54,8	89,8	16,5	156,2	28,7	6,5%
12	ESE	13a7m	FEM	58	478,4	135,7	40,2	244,0	51,0	112,9	23,6	121,5	25,4	8,2%
13	GES	15a0m	FEM	53	515,6	146,2	35,8	279,4	54,2	91,8	17,8	144,4	28,0	7,1%
14	MC	8a11m	FEM	56	405,8	128,3	38,5	203,3	50,1	82,4	20,3	120,1	29,6	7,9%
15	MAC	10a6m	MASC	54	408,5	116,5	40,2	208,8	51,1	73,1	17,9	126,6	31,0	7,2%
16	FCJ	3a7m	MASC	55	503,4	168,6	55,4	274,4	54,5	86,5	17,2	142,5	28,3	6,8%
17	MAC	7a7m	MASC	55	466,7	163,1	48,4	250,2	53,6	78,4	16,8	138,1	29,6	7,3%
18	RSL	5a6m	MASC	61	575,1	173,4	63,3	316,9	55,1	134,6	23,4	123,6	21,5	7,7%
19	LFS	4a10m	FEM	56	503,8	165,6	35,2	281,1	55,8	82,1	16,3	140,6	27,9	6,6%
20	ASL	9a0m	MASC	66	578,2	168,3	42,5	314,0	54,3	112,7	19,5	151,5	26,2	7,2%

ANEXO 3 - EXAMES COMPLEMENTARES NOS CONTROLES (CONT.)

Nº	NOME	IDADE	SEXO	GLICEMIA	LIPÍDIOS	COLESTEROL	TRIGLICERÍDIOS	Beta		Pré-Beta		Alfa		HbA _{1c}
								mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%	
21	AA	13a3m	MASC	61	515,6	165,4	42,6	265,6	51,5	88,2	17,1	161,8	31,4	8,8%
22	AIA	7a6m	FEM	64	441,2	143,7	30,5	221,5	50,2	102,4	23,2	117,3	26,6	6,8%
23	BM	4a6m	FEM	60	521,7	169,5	30,2	272,8	52,3	89,2	17,1	159,7	30,6	6,6%
24	PM	3a3m	MASC	55	594,2	158,6	33,5	325,0	54,7	96,3	16,2	172,9	29,1	7,3%
25	SC	7a0m	FEM	66	563,6	155,4	42,3	299,3	53,1	88,5	15,7	175,8	31,2	6,9%
26	SC	9a2m	FEM	55	511,9	142,2	33,0	256,5	50,1	120,8	23,6	134,6	26,3	7,1%
27	FFS	9a1m	MASC	64	584,2	168,7	46,5	310,8	53,2	132,6	22,7	140,8	24,1	7,0%
28	IES	11a7m	FEM	59	512,6	159,3	30,8	277,8	54,2	86,1	16,8	148,7	29,0	6,8%
29	NS	9a8m	MASC	75	565,8	157,2	50,5	297,6	52,6	95,5	16,9	172,7	30,5	7,0%
30	RDS	9a4m	MASC	75	598,3	173,6	43,7	330,3	55,2	96,3	16,1	171,7	28,7	7,6%
31	LQS	12a4m	FEM	64	490,6	148,5	34,5	247,7	50,5	84,4	17,2	158,5	32,3	7,3%
32	FASM	4a2m	MASC	57	440,2	161,3	30,6	225,4	51,2	69,6	15,8	145,2	33,0	8,2%
33	MP	15a4m	MASC	64	432,6	140,5	46,3	216,3	50,0	92,1	21,3	124,2	28,7	7,0%
34	FV	7a0m	MASC	71	453,2	150,0	58,3	243,8	53,8	77,9	17,2	131,5	29,0	7,5%
35	MV	9a10m	MASC	70	540,2	185,1	63,2	266,3	49,3	113,4	21,0	160,5	29,7	7,6%
36	MV	7a0m	MASC	57	420,5	165,0	56,3	206,0	49,0	76,1	18,1	138,4	32,9	7,5%
37	MJ	9a6m	MASC	50	502,3	157,8	53,6	291,8	58,1	81,9	16,3	128,6	25,6	-
38	ES	15a9m	MASC	50	535,6	176,4	59,2	301,0	56,2	83,0	15,5	151,6	28,3	-
39	VCS	11a0m	MASC	55	478,5	129,1	34,1	245,0	51,2	108,1	22,6	125,4	26,2	-
40	CVO	10a6m	MASC	55	598,3	151,2	67,2	329,0	55,0	120,9	20,2	148,4	24,8	-

ANEXO 3 (CONT.) - EXAMES COMPLEMENTARES NOS CONTROLES

Nº	NOME	IDADE	SEXO	GLICEMIA	LIPÍDIOS	COLESTEROL	TRIGLICERÍDIOS	Beta		Pré-Beta		Alfa		HbA _{1c}
								mg/dl	%	mg/dl	%	mg/dl	%	
41	NPS	10a8m	MASC	55	536,8	145,3	29,1	283,4	52,8	90,7	16,9	162,7	30,3	-
42	ARS	8a9m	MASC	61	485,2	149,4	34,3	235,3	48,5	83,9	17,3	166,0	34,2	-
43	EA	3a4m	FEM	60	480,3	168,2	27,5	233,4	48,6	107,1	22,3	139,8	29,1	-
44	HR	11a6m	MASC	73	450,1	129,5	54,1	238,6	53,0	81,9	18,2	129,6	28,8	-
45	FF	9a0m	FEM	56	490,0	154,7	55,6	248,9	50,8	97,5	19,9	143,6	29,3	-
46	FF	8a2m	FEM	62	400,0	141,1	46,8	207,6	51,9	67,2	16,8	125,2	31,3	-
47	SB	13a0m	MASC	50	440,6	141,2	46,5	233,9	53,1	74,0	16,8	132,7	30,1	-
48	AB	16a1m	MASC	62	542,3	158,9	59,3	293,9	54,2	105,7	19,5	142,7	26,3	-
49	MS	16a10m	MASC	55	420,3	138,5	34,8	210,2	50,0	78,2	18,6	131,9	31,4	-
50	AS	8a0m	FEM	58	475,8	136,8	35,5	229,3	48,2	89,9	18,9	156,6	32,9	-
51	FL	1a6m	FEM	40	520,0	153,1	57,3	272,5	52,4	96,7	18,6	150,8	29,0	-
	\bar{x}	-		60,49	500,34	151,57	45,92	263,25	52,48	94,21	18,83	142,87	28,67	7,21
	s	-		7,19	54,06	15,15	11,74	35,79	2,21	15,83	2,43	15,84	2,7	0,62
	s _x	-		1,00	7,57	2,12	1,64	5,01	0,30	2,21	0,34	2,21	0,37	0,10