

Comparação Entre as Insulinas Regular Pré-Jantar e NPH no Almoço Como a Terceira Aplicação de Insulina no Tratamento de Adolescentes Com Diabetes Melito do Tipo 1 em Um Serviço Público de Saúde

artigo original

*Mônica A.L. Gabbay
Denise Mori
Fernando Giuffrida
Sérgio A. Dib*

*Centro de Diabetes, Disciplina de
Endocrinologia do Departamento
de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo,
UNIFESP/EPM,
São Paulo, SP.*

RESUMO

A maioria dos pacientes com diabetes do tipo 1 (DM1) são acompanhados em serviços de Saúde Pública. O controle glicêmico nas crianças, por várias razões, não atinge as metas desejadas. Neste estudo, comparamos 2 estratégias de otimização da administração de insulina em 53 adolescentes DM1 com controle glicêmico inadequado no esquema convencional (insulina NPH 2 vezes ao dia). Regime A: NPH + Regular (R) antes do café, insulina R antes do jantar e NPH ao deitar. Regime B: NPH + R antes do café e almoço e NPH ao deitar. O estudo clínico de coorte, longitudinal, aberto, randomizado com 12 meses de duração foi realizado em um hospital público. O IMC (A: $23,4 \pm 3,5 \text{ Kg/m}^2$ x B: $23,5 \pm 0,8 \text{ Kg/m}^2$), a dose diária média de insulina (A: $1,04 \pm 0,28 \text{ U/Kg/d}$ x B: $1,08 \pm 0,22 \text{ U/Kg/d}$), assim como a frequência de hipoglicemia severa (A: 9,4% x B: 7,5%), foi semelhante nos 2 grupos durante o estudo. Entretanto, a HbA1c ao final do estudo foi significativamente menor no regime B (9%) comparado ao regime A (7,5%; $p = 0,05$). Em conclusão, mostramos que a introdução da insulina NPH + R no almoço associada ao tradicional esquema de insulina NPH + R como desjejum pela manhã e NPH ao deitar é superior ao esquema de insulina R pré-jantar associada à insulina NPH + R pela manhã e NPH ao deitar para o controle glicêmico, não havendo diferenças com relação à variação de peso e frequência de hipoglicemia entre os 2 esquemas. Deste modo, a utilização de 3 doses de insulina NPH por dia pode ser considerada uma opção eficaz e factível de ser utilizada em pacientes com DM1 assistidos em um Serviço Público de Saúde. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:828-834**)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Terapia com insulina; Adolescentes; Serviço Público de Saúde

ABSTRACT

Comparison of Pre-Dinner Regular Versus Pre-Lunch NPH as a Third Insulin Application in Adolescents with Type 1 Diabetes from a Public Health Service.

The majority of the type 1 Diabetes (DM1) patients are seen in Public Health Services. The management of these children, by several reasons, did not meet most of the standards for good diabetes control. In the present study we compare 2 different insulin treatment strategies in 53 uncontrolled DM1 adolescents despite a twice-a-day insulin regimen. A regimen: NPH + R before breakfast, R insulin before dinner and bedtime NPH. B regimen: NPH + R before breakfast and lunch and bedtime NPH. This was a 12-month open-label, randomized, clinical trial conducted in a Public Hospital. BMI (A: $23.4 \pm 3.5 \text{ Kg/m}^2$ x B: $23.5 \pm 0.8 \text{ Kg/m}^2$), average daily insulin dose (A: $1.04 \pm 0.28 \text{ U/Kg/d}$ x B: $1.08 \pm 0.22 \text{ U/Kg/d}$) as well as the overall frequency of severe hypoglycemia (A: 9.4% x B: 7.5%) were similar in both groups during the study. However, HbA1c values at the end of the study were significantly lower in the B (9%) as compared to the A regimen (7.5%; $p = 0.05$). In conclusion, we have shown that break-

*Recebido em 10/05/04
Revisado em 20/07/04 e 20/08/04
Aceito em 25/08/04*

fast and lunchtime NPH + R insulin plus bedtime NPH insulin is superior to pre-dinner R insulin plus breakfast and bedtime NPH insulin for overall glycemic control with similar weight status and comparable frequency of hypoglycemia. Thus, three times a day NPH insulin application is a feasible option for public service patients. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:828-834)

Keywords: Type 1 diabetes mellitus; Insulin therapy; Adolescents; Public health service

“In general it is recognized that 30 units of insulin divided into 3 doses in the day are more effective than given as a single dose”. “It is sometimes desirable to give insulin late in the evening. By doing so, less insulin will be needed in the next 24 hours”.

AMENSAGEM DO DR. E.P. JOSLIN, avançada para época, ressaltava a necessidade de várias doses de insulina para cobrir as 24 horas do dia, e que, ao se utilizar uma dose noturna tardia de insulina, esta colaboraria para suprir uma aparente ação menor da insulina que se desenvolvia durante a evolução do tratamento no diabetes (1).

Até o momento, tem-se procurado um esquema para a reposição de insulina que corrigisse não apenas os valores de glicemia de jejum mas também as suas oscilações pré e pós-prandiais. Pois estudos recentes mostram que os níveis de glicemia pré-prandiais se relacionam melhor com os valores de HbA1c tanto no DM 1 (2) como no DM2 (3) e conseqüentemente com as complicações microangiopáticas (4); por outro lado, a glicemia pós-prandial é um fator de risco independente para a doença cardiovascular (5).

O regime *basal-bolus* (múltiplas doses) procura simular a secreção fisiológica da insulina, em resposta à alimentação, através dos análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro e aspart) ou da insulina de ação rápida (R) antes das refeições e a insulina basal através da NPH uma vez ao dia, à noite ao deitar ou a glargina (6-8).

Com relação aos adolescentes, em particular, sabe-se que 90% destes com idade entre 12-13 anos e 63% daqueles com idade entre 15-18 anos se alimentam no período entre o almoço e jantar (9,10). Este comportamento é diferente dos adultos que habitualmente realizam 3 refeições ao dia. Esses lanches, normalmente ricos em carboidratos, ocasionam hiperglicemia pré-jantar, já que a insulina humana NPH aplicada pela manhã já perdeu parte da sua ação efetiva neste horário.

Estudos, mesmo em países mais desenvolvidos, mostram que 75% dos pacientes diabéticos são assistidos na rede pública de saúde e na maioria das vezes no

nível primário. Entre as dificuldades encontradas para se atingir um melhor controle glicêmico está a insuficiente divulgação dos conhecimentos atuais para o tratamento da doença (11).

Assunção e cols., analisando a atenção primária em diabetes no sul do Brasil, que é uma das áreas mais desenvolvidas do nosso país, demonstrou que a estrutura dos postos está bastante deficitária. Apesar de haver quantitativamente número adequado de unidades, os suprimentos necessários (tiras para avaliação de glicemia, glicosúria, cetonúria e/ou material educativo) para uma decisão clínica eram insuficientes ou inexistentes, e uma solicitação médica de HbA1c estava presente em apenas 60% dos prontuários (12).

A associação entre o baixo nível socioeconômico e um pior controle metabólico está demonstrada em vários estudos da literatura (13). Estes pacientes têm um baixo nível de conhecimento sobre o diabetes, baixa aderência à automonitorização da glicemia capilar, além das dificuldades financeiras para freqüentar as consultas e manter o tratamento proposto.

De modo que, apesar do progresso alcançado nas estratégias de reposição de insulina, atualmente 30 a 50% dos pacientes com DM1 permanece utilizando 1 ou 2 aplicações diárias de insulina, em esquemas desatualizados e longe dos padrões fisiológicos. No entanto, os benefícios a curto, médio e longo prazo do tratamento otimizado da glicemia no DM1 são evidentes e devem ser oferecidos a um maior número possível de indivíduos com essa patologia.

Existem poucos estudos avaliando esquemas de múltiplas doses de insulina em adolescentes com o padrão alimentar e nas condições oferecidas para o tratamento do DM1 em um Serviço Público de Saúde no nosso país. Na situação atual, há um fornecimento satisfatório de insulinas NPH, mas irregular de insulinas de ação rápida e de tiras reagentes para o auto controle da glicemia aos adolescentes com diabetes. Neste sentido, o objetivo do presente estudo foi comparar duas opções para introdução da 3ª dose de insulina, isto é, insulina R pré-jantar ou NPH + R no almoço, associadas à insulina NPH + R pela manhã e NPH ao deitar durante a otimização do tratamento de adolescentes com DM1, nas condições oferecidas em um Serviço Público de Saúde.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Cinquenta e três adolescentes (28 femininos) com DM 1, diagnosticados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (14) assistidos no Cen-

tro de Diabetes –UNIFESP/São Paulo, SP, Brasil, que não se encontravam com um bom controle glicêmico ($HbA1c \geq 7,5\%$), com as orientações de rotina para dieta e exercício e um esquema de terapia com insulina de rotina (duas aplicações de NPH ao dia) há pelo menos 12 meses participaram do estudo.

Comprometimento significativo da função renal, hepática, cardíaca, neurológica ou hipoglicemias graves recorrentes foram critérios de exclusão do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética.

A mediana de idade dos pacientes foi 14,5 anos, variando de 9 a 20 anos, e a mediana do tempo de diagnóstico de DM foi de 8 anos, variando de 2 a 14 anos.

Protocolo

Esquema A: insulina NPH + R com o desjejum, R no jantar e NPH ao deitar. Esquema B: NPH + R com o desjejum e o almoço e NPH ao deitar. A dose de R pré-jantar inicial foi calculada a partir de $0,1U/kg$ e ajustada conforme a glicemia capilar ($1U$ para cada $50mg/dl$ da glicemia acima de $100mg/dl$). A dose de NPH do almoço inicial foi obtida com a redistribuição da dose matinal, sendo $2/3$ desta pela manhã e $1/3$ no almoço, e ajustada posteriormente de acordo com as glicemias capilares obtidas na automonitoração.

O estudo foi coorte longitudinal, aberto, com frequência mínima de 3 consultas/ano, com duração de 12 meses, no qual o grupo de adolescentes que se encontrava no Esquema A há pelo menos 12 meses e não conseguiu uma $HbA1c \leq 7,5\%$ foi transferido para o esquema B pelo período de 12 meses.

Variáveis Estudadas

Índice de massa corpórea – IMC (kg/m^2).

Glicemia de jejum (método da glicose-oxidase): média das glicemias de jejum do prontuário.

$HbA1c$: método cromatografia de alta pressão. vn: 3,4 a 5,5%.

Automonitoração da glicemia: Frequência de auto monitoração espontânea (pelo menos 1x ao dia). Os pacientes são orientados a realizar 2 glicemias capilares ao dia em horários variados, pré e/ou 2 horas após a refeição.

Dose Total de insulina: $U/kg/dia$.

Hipoglicemia: Frequência de hipoglicemia severa, definida como perda de consciência e/ou necessidade de glicose endovenosa ou glucagon parenteral no período do estudo.

Métodos Estatísticos

Os resultados são fornecidos em média \pm desvio padrão, analisados através do *software* EPI Info 6. As diferenças com um $p < 0,05$ foram aceitas como esta-

tisticamente significantes.

RESULTADOS

Glicemia de Jejum e Dose Diária de Insulina

A média das glicemias de jejum antes de iniciar o período de estudo foi de $192,6 \pm 56,5mg/dl$. Ao final dos 12 meses de tratamento, a média das glicemias de jejum foi menor com o Esquema B ($174,0 \pm 52,5mg/dl$) do que com o esquema A ($184,1 \pm 76mg/dl$), mas esta diferença não atingiu diferença estatística. A comparação da média das glicemias de jejum no final dos 2 esquemas de tratamento com a do início do estudo mostrou que a do fim do Esquema B tende a ser inferior à inicial ($p = 0,08$).

A dose diária total média de insulina com o esquema B ($1,08 \pm 0,22UI/Kg/dia$) foi semelhante à utilizada durante o esquema A ($1,04 \pm 0,28U/Kg/dia$).

HbA1c

A mediana da $HbA1c$ antes de iniciar o estudo foi de 9,7 (variando de 6,0 a 14,1%).

Houve uma redução significativa (Esquema B: 7,5%; variando de 6,1% a 11,6%) x Esquema A: 9%; variando de 6,5% a 12,8%; $p = 0,05$) nos níveis de $HbA1c$ dos adolescentes com a introdução da insulina NPH no almoço. Estes dados estão ilustrados na figura 1.

Peso Corpóreo e IMC

O peso corpóreo dos adolescentes ao final do período de tratamento foi superior no esquema B (A: $55,9 \pm 10,0$ x B: $60,7 \pm 11,0Kg$). No entanto, não houve diferença significativa quanto ao IMC (A: $23,4 \pm$

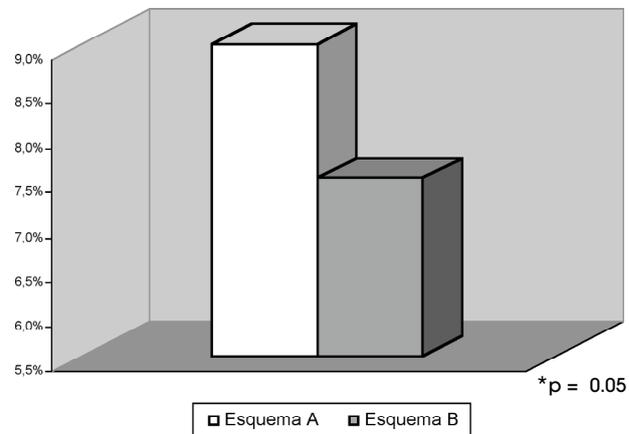


Figura 1. Níveis de $HbA1c$ ao final do estudo com os esquemas A e B de tratamento com insulina em adolescentes com Diabetes Mellito do Tipo 1.

Tabela 1. Comparação dos parâmetros avaliados nos dois grupos de adolescentes com Diabetes Mellito Tipo 1 no fim do estudo.

Variável	Esquema A	Esquema B	P
Glicemia de Jejum (mg/dl)	184,1 ± 76	174,0 ± 52,5	NS
HbA1c (%)	9,0%	7,5%	0,05
(Mediana e variação)	(6,5-12,8%)	(6,1-11,8%)	
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 3,5	23,5 ± 0,0	NS
Peso (kg)	55,9 ± 10,0	60,7 ± 11,0	0,03
Dose de Insulina (U/Kg/dia)	1,04 ± 0,28	1,08 ± 0,22	NS
Frequência de Automonitoração	22%	50,5%	0,04
Frequência de Hipoglicemia	9,4%	7,5%	NS

3,5Kg/m² x B: 23,5 ± 0,0Kg/m²).

Automonitoração Domiciliar da Glicemia

Os adolescentes, durante o período de tratamento com o Esquema B, realizaram a automonitoração espontânea da glicemia capilar com frequência maior (50,5%) do que quando estavam com o Esquema A (22%; p= 0,04).

Hipoglicemia

A frequência de episódios de hipoglicemia severa no grupo de adolescentes com DM1 estudado durante as duas opções de tratamento com insulina (A: 9,4% x B: 7,5%) foi semelhante.

Os resultados das variáveis estudadas nesses adolescentes com DM1 durante os Esquemas A e B de insulina estão resumidos na tabela 1.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram, em uma amostra de adolescentes com DM1 assistidos em um Serviço Público de Saúde, que a introdução de insulina NPH + R, pré-almoço, como a terceira aplicação de insulina, além da NPH + R pela manhã e NPH à noite ao deitar, se mostrou mais eficaz em reduzir a HbA1c do que a complementação com insulina R antes do jantar.

Os objetivos do tratamento do DM1 no jovem muitas vezes são difíceis de ser alcançados em decorrência da resistência fisiológica à ação da insulina, um padrão alimentar irregular, alterações no estilo de vida e baixa aderência ao tratamento inerentes a essa fase de desenvolvimento.

Isto ocorre mesmo em países com um padrão de saúde pública reconhecidamente superior ao nosso, como a Dinamarca, no qual um estudo recente (15) mostrou que grande parte da população de crianças

com diabetes daquele país não estava tendo uma assistência dentro dos critérios exigidos para um bom controle. Este estudo mostrou que apenas um terço das crianças daquele país tinham atingido o nível desejado de controle metabólico, e que os níveis de HbA1c aumentavam gradualmente entre as idades de 4 e 14 anos para ambos os sexos.

Os níveis de glicemia de jejum (184,1 ± 76mg/dl) e de HbA1c (mediana: 9%) apresentados pelos nossos pacientes ao fim do esquema A, estavam bem além dos valores considerados como bom controle pela Associação Americana de Diabetes (ADA), isto é, glicemia de jejum 80-120mg/dl e HbA1c < 7% e pelo ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) HbA1c < 7,6%. No entanto, quando comparamos os valores de HbA1c encontrados nos nossos adolescentes aos de diabéticos da mesma faixa etária de países da Europa, América do Norte (10) e Ásia, verificamos que estes são semelhantes (16).

Nós sabemos que a glicemia de jejum não é um bom parâmetro de controle glicêmico para o DM1 devido à sua alta variabilidade e falta de correlação com a HbA1c (17) nesse tipo de diabetes, mas esta pode refletir pelo menos o controle glicêmico noturno. Apenas 33% dos nossos pacientes apresentaram glicemia de jejum dentro dos padrões propostos pela ADA. Com o esquema B (introdução da insulina NPH + R no almoço), obtivemos uma redução na glicemia de jejum, apesar de não ter atingido significância em relação ao esquema A, mas estes níveis apresentavam uma tendência (p= 0,08) de ser inferiores aos valores basais do estudo. Além disto, durante o esquema A, 39% dos pacientes apresentavam HbA1c < 7,5% e, após a mudança para esquema B, 59% dos pacientes alcançaram este bom controle (dados não mostrados). Uma explicação possível para tal seria uma diminuição da glicemia basal, o que, entretanto, não pode ser confirmado pela falta de uma automonitoração mais fre-

quente desta. Paralelamente, poderíamos ter tido uma elevação nos níveis de insulinemia durante a madrugada, diminuindo os efeitos do Fenômeno do Alvorecer na glicemia de jejum. O mesmo poderia não estar ocorrendo com o esquema A, quando apenas a insulina R era suplementada no pré-jantar. Resultados melhores na glicemia de jejum (em ambos os esquemas) potencialmente poderiam ter sido obtidos com titulações mais freqüentes da dose de insulina noturna e correções de eventuais abusos alimentares ao deitar.

A dose diária total de insulina utilizada, tanto no esquema A ($1,04 \pm 0,28\text{U/Kg/dia}$) como no B ($1,08 \pm 0,22\text{U/kg/dia}$), foi semelhante às utilizadas na literatura no tratamento de DM 1 em adolescentes. Quantidades semelhantes de insulina também foram relatadas em um estudo recente (18), no qual combinações de glargina e lispro ou NPH e regular foram comparadas no tratamento de adolescentes com DM1. Nesse último estudo, as médias diárias de insulina foram respectivamente de 1,16 e 1,26U/kg/dia, e os níveis de HbA1c (8,9 e 9,9%). Estes últimos são semelhantes aos dos nossos adolescentes (9,0% e 7,5%), considerando-se os diferentes limites de referência dos métodos para a HbA1c.

Um dos parâmetros que se utiliza na clínica diária para avaliar uma reposição de insulina adequada é o peso corpóreo. Esta é considerada satisfatória quando conseguimos recuperar o peso ideal ou obtemos um ganho ponderal associado à redução da hiperglicemia no jovem. Com o esquema B obtivemos um aumento médio de 5,5kg no peso corpóreo dos adolescentes, durante os 12 meses de tratamento, refletindo uma reposição de insulina satisfatória. A manutenção do IMC traduz um bom crescimento e desenvolvimento destes adolescentes como reflexo de um melhor controle metabólico.

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para melhorar a reposição da insulina basal nos pacientes com DM 1 (4,6,7). Ebeling e cols. (19) aumentaram o número de aplicações diárias de NPH de 1 para 3, utilizando uma dose de NPH de manhã, uma no almoço e outra ao deitar. Del Sindaco e col. (8), por sua vez, sugeriram adicionar insulina NPH na dose de 0,07U/kg, 4 vezes ao dia associada à insulina lispro nas aplicações diurnas. Torlone e col. observaram que a mistura de NPH + R resultava em um pico de insulinemia em torno de 90 minutos após a aplicação subcutânea, diferente do basal observado com a utilização da R isolada. Estes autores concluíram que a utilização de NPH + R também melhora a glicemia pós-prandial tardia (6). Stades e cols. introduziram uma segunda dose de NPH no almoço no esquema de tratamento intensivo com insulina lispro nas refeições e NPH à noite ao deitar, e mostraram uma melhora da glicemia pré-jantar; no entanto, não houve

diminuição da hemoglobina glicada (20).

Nos nossos pacientes, a utilização da insulina NPH + R, também no período do almoço, como a 3ª aplicação diária, se mostrou mais eficaz em reduzir a HbA1c do que a insulina R antes do jantar. Isto provavelmente deve estar associado ao fato de que adolescentes brasileiros costumam se alimentar freqüentemente no período vespertino, de modo que a insulina NPH + R no almoço corrigiria a hiperglicemia pós-prandial e colaboraria na manutenção de uma insulinemia basal mais efetiva até a próxima refeição, resultando em glicemias vespertinas e noturna melhores.

A HbA1c obtida no final do período estudado (7,5%) ainda está cima do preconizado para um bom controle ($< 6,5\%$ no nosso método), mas sabe-se que uma queda de 1 ponto percentual na HbA1c pode levar a uma redução na progressão da retinopatia de 76%, na nefropatia de 34% e na neuropatia de 60%, como foi demonstrado no DCCT (4).

Um dos grandes temores, tanto dos médicos assistentes como dos pacientes, no aumento do número de doses diárias de insulina é a hipoglicemia, principalmente a noturna (21). Nos dois esquemas de administração de insulina no nosso estudo, a freqüência de hipoglicemias foi semelhante (A= 9,4% e B= 7,5%), bastante inferior à ocorrida em outros estudos de tratamento intensivo (22). Essa diferença pode ser explicada pelo fato de os nossos esquemas terapêuticos serem considerados otimizados mas não atingirem as características de um tratamento intensivo. Do mesmo modo, se sabe que a freqüência de hipoglicemia é maior quanto menor for o nível de HbA1c alcançado (23), e o valor de HbA1c atingido no fim do estudo ainda estava distante dos valores normais.

Uma das barreiras para a reposição plena de insulina não foi a aceitação do fracionamento das doses mas a impossibilidade de uma monitorização da glicemia satisfatória. Somente 50% dos nossos pacientes realizava pelo menos 1 glicemia capilar/dia. Um estudo comparativo entre diabéticos americanos e húngaros mostrou que o melhor controle metabólico obtido no grupo europeu foi devido à sua melhor estrutura de atendimento de saúde, isto é, canetas de insulina e suplementos de automonitorização de distribuição gratuita (24). O aumento da freqüência de automonitorização (de 22% para 50%) pode ter sido um dos fatores que contribuíram para melhorar o controle metabólico dos nossos pacientes com o Esquema B, apesar de ainda estar bem abaixo do desejado para o paciente diabético que tem como objetivo intensificar o seu tratamento glicêmico. É conhecido que a freqüência de monitorização da glicemia está negativa-

mente correlacionada à HbA1c (25).

Em resumo, o presente estudo, demonstrou que a insulina NPH, uma preparação com mais de 50 anos de idade, pode ser utilizada de um modo não convencional (3 vezes ao dia) mas como uma opção segura, eficaz e factível nas condições de um Serviço Público de Saúde, com o objetivo de reduzir os níveis de HbA1c em adolescentes com DM1, até que os novos análogos de insulina basal estejam à disposição nesses setores.

REFERÊNCIAS

1. Renner R. Insulin therapy in type 1 diabetes. **Exp Clin Endocrinol Diabetes** 1998;107:S30-3.
2. Hillman N, Herranz L, Grande C, Villaruel A, Pallardo LF. Is HbA1c influenced more strongly by preprandial or postprandial glycemia in Type 1 Diabetes? **Diabetes Care** 2002;25:1100-1.
3. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini, Bonadnn R, et al. Plasma glucose levels throughout the day and Hba1c interrelationships in type 2. **Diabetes Care** 2001;24:2023-9.
4. The Diabetes Control and Complications trial Research Group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-86.
5. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. **Diabetologia** 2001;44:2107-14.
6. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 Diabetes on Physiologic Intensive therapy with lispro insulin at Mealtime. **Diabetes Care** 1999;22:795-800.
7. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (Hoe901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. **Diabetes Care** 2000;23:1137-42.
8. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, et al. Use of the short-acting insulin analogue Lispro in intensive treatment of type 1 Diabetes Mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. **Diabet Med** 1998;15:592-600.
9. Amorim Cruz JA. Dietary habits and nutrition status in adolescents over Europe-Southern Europe. **Eur J Clin Nutr** 2000;54:S29-S35.
10. Mortensen HB, Poulgaard P, Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children an adolescents with IDDM from 18 countries. **Diabetes Care** 1997;20:714-20.
11. Mazze RS, Donnell DE, Strock E, Peterson K, McClave CR, Meszaros JF, et al. Staged diabetes management toward an integrated model of diabetes care. **Diabetes Care** 1994;17(suppl 1):56-9.
12. Assunção MC, Santos IS, Gigante DP. Diabetes mellitus at the primary health care level in southern Brazil: structure, course of action and outcome. **Rev Saúde Pública** 2001;35:88-95.
13. Tubiana-Rufi N, More L, Czernichow P, Chwalowm J, the PEDIAB Collaborative Group. Risk factors for poor control in diabetes children in France. **Diabetes Care** 1995;18:1479-82.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 2003; 26:3160-3.
15. Nordlys S, Jorgensen T, Andreasen AH, Hermann N, Mortensen HB. Quality of diabetes management in children and adolescents in Denmark. **Diabetic Medicine** 2003;20:568-76.
16. Allyn RGS. Diabetes control in children and adolescents with type 1 Diabetes Mellitus in Asia. **Diabetes** 2003;52(suppl.1): A230 - abstract 987-P.
17. Dib SA. As proteínas glicosiladas no diabetes mellitus: metodologia e significado clínico. **Tese de Doutorado apresentada à Escola Paulista de Medicina - UNIFESP, 1984.**
18. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized cross-over trial of insulin Glargine plus Lispro or NPH Insulin plus Regular Human Insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. **Diabetes Care** 2003;26:799-804.
19. Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lali C, Bolli G, Koivisto V. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. **Diabetes Care** 1997;20:1287-9.
20. Stades AMF, Hoekstra JBD, Twell IVD, Erkelins D W, Holleman F. Additional lunchtime basal insulin during insulin Lispro intensive therapy in a randomized, multicenter crossover study in adults. **Diabetes Care** 2002;25:712-9.
21. DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-86.
22. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrichson L, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion - a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 1999;22:1779-84.
23. Lali C, Ciofetta M, Sindaco PD, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 Diabetes with the short-acting insulin analog Lispro in variable combination with NPH insulin at meal-

time. **Diabetes Care** 1999;22:468-77.

24. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes** 2001;24:2005-6.
25. Rosilio M, Cotton JB, Gendraul B, Carel JC, Couvaras O, Bougneres PF, et al. Factors associated with glycemic

control. A cross-sectional nationwide study in 2579 French children with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 1998;21:1146-53.

Endereço para correspondência:

Mônica Andrade Lima Gabbay
Rua Quatá 746, apt. 84
04546-044 São Paulo, SP
FAX: (11) 5579-3590
E-mail: gabbay@ajato.com.br