

**Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências da Saúde  
Faculdade de Medicina**

**ADOLPHO MILECH**

**DIABETES TIPO 2:  
ASPECTOS ÉTNICOS, CLÍNICOS E  
POSTULADOS SOBRE AS POSSÍVEIS ORIGENS  
EVOLUTIVAS DA ENFERMIDADE**

**Rio de Janeiro**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**ADOLPHO MILECH**

**DIABETES TIPO 2:  
ASPECTOS ÉTNICOS, CLÍNICOS E POSTULADOS  
SOBRE AS POSSÍVEIS ORIGENS  
EVOLUTIVAS DA ENFERMIDADE**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Medicina.

**Orientador: Professor Marcos Palatnik**

**Rio de Janeiro, RJ**

**2009**

Milech, Adolpho.

Diabetes tipo 2: aspectos étnicos, clínicos e postulados sobre as possíveis origens evolutivas da enfermidade / Adolpho Milech- Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2009.

xi, 106 fls; (anexos) 31 cm.

Orientador: Marcos Palatnik

Tese (Doutorado) – UFRJ / Faculdade de Medicina / Clínica Médica, 2009.

Referências Bibliográficas: f. 80-106

1. diabetes mellitus 2. diabetes mellitus tipo 1. 3. diabetes mellitus tipo 2 4. ameríndios Norte-Americanos. 5. Ameríndios Sul-Americanos – Tese. I. Palatnik, Marcos. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Clínica Médica. III. Título.

**ADOLPHO MILECH**

**DIABETES TIPO 2:  
ASPECTOS ÉTNICOS, CLÍNICOS E POSTULADOS  
SOBRE AS POSSÍVEIS ORIGENS  
EVOLUTIVAS DA ENFERMIDADE**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Medicina.

Aprovada em: 06 de agosto de 2009

Professor José Ângelo de Souza Papi  
Presidente

Professor José Egidio Paulo de Oliveira

Professor Melanie Rodacki

Professor Honomar Ferreira de Souza

Professor Laercio Joel Franco

Milech, Adolpho. Diabetes tipo 2: aspectos étnicos, clínicos e postulados sobre as possíveis origens evolutivas da enfermidade. Rio de Janeiro, 2009. **Resumo.** Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2009

**Objetivos:** Avaliar o grau de miscigenação em amostras obtidas ao acaso de pessoas da população fluminense, doadores de sangue utilizando oito sistemas genéticos clássicos e moleculares para comparar a distribuição dos componentes de mistura étnica entre doadores euro-brasileiros e afro-brasileiros. Avaliar paralelamente a distribuição do componente da mistura e pessoas com DM2 visando comparar pacientes euro e afro-brasileiros. **Amostra Populacional e Métodos:** doadores de sangue foram considerados de acordo com a cor da pele em amostras de euro-brasileiros (EB) e afro-brasileiros (AB). Foram estudados 81 EB e 69AB. Os diabéticos foram definidos também como EB (76) e AB (46). Antígenos eritrocitários ABO, Rh e Duffy foram avaliados com técnicas convencionais. Após extração do DNA foram estudados três mini-satélites *APOB*, *DIS80*, *D4S43*; dois micro-satélites *F13AI* e *vWI*. A mistura étnica foi estimada usando o método de identidade gênica através do programa ADMIX 3. **Resultados:** Componentes de mistura étnica nos doadores de sangue foram assim estimados: EB Europeu  $66,8 \pm 0,5$ ; Africano  $21,1 \pm 0,5$  e Indígena  $12,1 \pm 0,5$ ; AB Europeu  $39,1 \pm 5,1$  Africano  $48,6 \pm 3,5$  e Indígena  $12,4 \pm 5,5$ . O componente indígena foi similar em EB e AB. Componente da mistura étnica nos pacientes EB Europeu  $69,6 \pm 0,6$ , Africano  $16,6 \pm 0,5$  e Indígena  $13,9 \pm 0,6$  AB Europeu  $8,6 \pm 7,1$  Africano  $75,5 \pm 6,9$  e Indígena  $15,9 \pm 7,1$ . O componente indígena foi similar para EB e AB. **Conclusões:** resultados do estudo confirmam elevado grau de miscigenação racial na população fluminense. Nos diabéticos a diferença entre os componentes EB e AB foi altamente significativo. Existe importante contribuição de genes dos ameríndios, população altamente sujeita a desenvolver DM2. Há necessidade de ações urgentes para que o DM2 não atinja proporções epidêmicas no Brasil. A epigenética parece oferecer a explicação mais plausível para o acentuado aumento do DM2, unindo fatores genéticos e ambientais.

Unitermos: 1. diabetes mellitus; 2. diabetes mellitus tipo 1.; 3. diabetes mellitus tipo 2; 4. Ameríndios Norte-Americanos; 5. Ameríndios Sul-Americanos

Milech, Adolpho. Type 2 Diabetes. Ethnic and clinical aspects; postulates on the possible evolutionary origins of the disease. Rio de Janeiro, 2009. **Abstract.** Tese submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2009

**Objective:** a) to evaluate the degree of racial admixture in the general population, represented by healthy blood donors, utilizing eight genetic systems; b) to analyze the relationship between DM2 and ethnic admixture in other populations of the world; c) to examine the prevalence of DM2 in Amerindian populations. **Patients and Methods:** Both groups were classified in accordance with skin color in Euro-Brazilians (EB) and Afro-Brazilians (AB). 81 donors were EB and 69 AB, 76 diabetics were EB and 48 AB. After DNA extraction, we studied 3 minisatellites *APOB*, *DIS80* and *D4S43*, 2 microsatellites *F13A1* and *vW-I* and the ABO, Rh and Duffy antigens. Gene admixture was estimated using the gene identity method through the ADM8X3 program. **Results:** Estimation of ethnic admixture components in donors: EB – European  $66,8 \pm 0,5$ ; African  $21,1 \pm 0,5$  and Indian  $12,4 \pm 5,5$ . AB – European  $39,1 \pm 5,1$ ; African  $48,6 \pm 3,5$  and Indian  $12,4 \pm 5,5$ . In the diabetic group EB – European  $69,6 \pm 0,6$ ; African  $16,6 \pm 0,5$  and Indian  $13,9 \pm 0,6$ ; AB European  $8,6 \pm 7,1$ ; African  $75,5 \pm 6,9$  and Indian  $15,9 \pm 7,1$ . The Indian component of the admixture was similar in the four groups. **Conclusion:** 1. Our results confirm the high degree of racial admixture in the Rio de Janeiro population, both in blood donors and diabetic patients. This suggests an explanation for the similar of disease prevalence in EB and AB. An important contribution of Amerindian genes is present, a population highly susceptible for developing DM2. Urgent actions, in Public Health domain are needed to prevent DM2 to reach epidemic proportions in Brazil. Epigenetic seems to offer the most plausible explanation for the steep increase in DM2, by combing genetic and environmental factors.

**Keywords:** 1. diabetes mellitus ; 2. diabetes mellitus type 1.; 3. diabetes mellitus type 2 ; 4. Indians, North American; 5. Indians, South American

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos  
profundamente ao Professor  
Marcos Palatnik pela  
orientação rigorosa e  
segura permitindo que os  
objetivos do trabalho  
fossem plenamente  
alcançados.

Um agradecimento  
especial a Dra. Ângela  
Estalote pelo carinho e  
ajuda com os dados  
referentes as atividades



laboratoriais e da  
amostragem dos doadores de  
sangue e pacientes.

Durante minha carreira de Médico e Docente, as alegrias proporcionadas suplantaram amplamente os eventuais percalços. Ao agradecer as pessoas que me incentivaram nessa longa jornada, cometeria injustiças se tentasse citar todos os nomes. Desta forma, agradeço aos meus familiares, mestres, colegas professores e funcionários da Faculdade

de Medicina da  
Universidade Federal do  
Rio de Janeiro, alunos e  
pacientes.

## Lista de Abreviaturas

DM	Diabetes Mellitus
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial da Saúde
IGT	Intolerância à glicose
IFG	Glicemia de jejum alterada
DNA	Ácido desoxirribonucléico
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
EB	Euro-Brasileiro
AB	Afro-Brasileiro
GCJ	Glicemia capilar em jejum
GC	Glicemia capilar
PCR	Cadeira da polimerase (Reação 2)
APOB	Apolipoproteína B
DIS80	Gene polimórfico
STR	Short Tandem Repeats
ABO	Grupo sanguíneo ABO
RH	Grupo sanguíneo RH
DUFFY	Grupo sanguíneo DUFFY
vW-1	
ADMIX3	Programa de Computação
VNTR	Variable number of tandem repeats
ADA	American Diabetes Association

## Lista de Quadros, Tabelas e Figuras

Quadro 3.1	Classificação da diabetes mellitus .....	5
Quadro 3.2	Hipóteses para esclarecimento do aumento da prevalência de diabetes mellitus .....	27
Quadro 3.3	Comparação entre a Síndrome do Novo Mundo e a Síndrome Metabólica .....	73
Tabela 3.1	Evolução das etnias da população brasileira desde 1500 .....	24
Tabela 3.2	Composição étnica da população brasileira segundo o censo do IBGE 2000 .....	24
Tabela 3.3	Dados cronológicos da origem dos europeus .....	25
Tabela 5.1	Distribuição dos pacientes e doadores de sangue por sexo .....	58
Tabela 5.2	Distribuição dos pacientes e doadores de sangue por cor .. .....	58
Tabela 5.3	Participação dos pacientes por média de idade .....	59
Tabela 5.4	Distribuição de doadores de sangue e pacientes com cor da pele, ancestralidade, com marcadores de grupo sanguíneo, VNTR e STR .....	59
Tabela 5.5	Distribuição de doadores de sangue e pacientes de acordo com ancestralidade, com marcadores de grupos sanguíneos, VNTR e STR .....	60
Tabela 5.6	Distribuição de pacientes e doadores de sangue por sistema ABO.....	60
Tabela 5.7	Distribuição de pacientes e doadores de sangue por sistema DUFFY .....	61
Tabela 5.8	Distribuição de pacientes e doadores de sangue no sistema Rh .....	61
Tabela 5.9	Freqüência de alelos do polimorfismos dos VNTR-STR e grupos sanguíneos em diferentes populações .....	62
Tabela 5.10	Diferenças étnicas do grau de mistura gênica de populações do Rio de Janeiro .....	66
Tabela 6.1	Componentes ancestrais da mistura gênica em populações americanas e as respectivas prevalências de Diabetes Mellitus tipo 2 e tolerância a glicose alterada (IGT) .....	69
Tabela 6.2	Diabetes Mellitus em algumas populações indígenas brasileiras e Sul Americanas .....	76
Figura 3.1	Relação entre hipótese do Thrifty phenotype, DM2 e Síndrome Metabólica .....	34

# Índice

1. Introdução .....	1
2. Objetivos .....	3
3. Revisão da Literatura .....	4
3A. Variações dos critérios diagnósticos de Diabetes Mellitus .....	4
3B. Critérios atuais para o diagnóstico de DM .....	6
3C. Epidemiologia do DM .....	8
3D. Conceitos em genética humana e médica .....	11
3D1. Genética populacional .....	11
3D2. Princípios de Hardy-Weinberg .....	14
3D3. Desequilíbrio de ligação ( <i>linkage disequilibrium</i> ) .....	15
3E. Aspectos genéticos do DM tipo 2 .....	17
3F. Epigenética e Diabetes Mellitus .....	19
3G. Origem étnica da população brasileira .....	22
3G1. Origem dos europeus .....	24
3G2. Origem dos afro-americanos .....	25
3G3. Origem dos ameríndios .....	26
3H. Possíveis fatores envolvidos no aumento da prevalência do DM2 .....	27
3H1. <i>Thrifty genotype</i> – (genótipo poupador) .....	28
3H2. <i>Thrifty phenotype</i> – (Fenótipo poupador) .....	31
3H3. <i>Non thrifty genotype</i> – (genótipo não-poupador) .....	48
3H4. <i>Unthrifty allele</i> – (alelo não-poupador) .....	49
3H5. Mudanças na alimentação ao longo da evolução humana .....	50
4. Amostras Populacionais e Métodos .....	52
4.1. Desenho do Estudo e Critérios de Inclusão .....	52
4.2. Testes Genéticos .....	53
5. Resultados .....	56
5.1. Características das Amostras Populacionais .....	56
6. Discussão .....	67
7. Conclusões .....	78
8. Considerações Finais e Recomendações .....	79
9. Referências Bibliográficas .....	80
Anexos .....	107

---

---

## 1. INTRODUÇÃO

A prevalência de diabetes mellitus (DM) tem aumentado em proporções alarmantes em todo o mundo, a ponto de, recentemente, a Organização das Nações Unidas (ONU) ter classificado essa enfermidade como grave problema de saúde pública (2006-7)<sup>1</sup>.

Em 1985, foi iniciado um censo para o estabelecimento da prevalência da DM no Brasil. O estudo foi realizado em nove capitais com pessoas com idades compreendidas entre 30 e 68 anos. Os critérios utilizados para o diagnóstico de DM e intolerância à glicose foram os determinados pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>2</sup>. A prevalência nacional foi de 7,6% para DM e de 7,8% para intolerância à glicose (IGT). Na cidade do Rio de Janeiro, as cifras foram de 7,1% para DM e de 9,8% para IGT (**Malerbi e Franco**<sup>3</sup>, 1992).

Responsáveis pela coleta de dados no Rio de Janeiro, o Professor José Egidio Paulo de Oliveira e eu resolvemos estudar mais profundamente as características dos resultados obtidos em nossa cidade e compará-los com os dados nacionais e de outros países. Considerando-se que o Rio de Janeiro apresenta uma variedade de etnias – européia, africana, ameríndia e outras, resolvemos avaliar a influência desse aspecto na prevalência do diabetes mellitus<sup>4</sup>. Houve semelhança na prevalência de DM entre os indivíduos classificados como brancos e não-brancos, o que acontece também com os dados nacionais a esse respeito.

Os dados nacionais contrastavam com os obtidos em outro país multiétnico, os Estados Unidos da América do Norte, onde ocorre uma

---

---

diferença na prevalência entre esses grupos étnicos, que é menor em caucasóides (**Harris et al.** <sup>5</sup> (1998) e **Cowie et al.** <sup>6</sup> (2006).

Quais seriam as razões de tal diferença? Poderiam os fatores de ordem ambiental, como dieta e exercício físico, ser os responsáveis por tal diferença?

Outra possibilidade a ser pesquisada seria a de que uma mistura étnica em nossa população pudesse estar diretamente relacionada a essa divergência. De fato, **Palatnik** <sup>7</sup> (1984) identificou uma miscigenação considerável na população do Rio de Janeiro.

Resolvemos investigar em que grau essa mistura étnica poderia interferir na prevalência do DM no Rio de Janeiro. Para tal fim, propusemos a estudar o nosso padrão populacional através de diversas técnicas existentes, não somente nos indivíduos com DM e nos portadores de IGT, mas também na população geral. Porém, imediatamente surgiu uma dificuldade: seria o termo “raça” adequado? (**Brancati et al.** <sup>8</sup> · 1996) Deveria ser substituído por “etnia”? Essas definições devem ser baseadas apenas em dados científicos ou também levar em consideração aspectos culturais e sociais? Com tais dúvidas em mente foi organizado este protocolo de pesquisa.



## **2. OBJETIVOS**

- A. Avaliar o grau de miscigenação racial na população geral representada por doadores de sangue, com base em oito sistemas genéticos.
- B. Avaliar o grau de mistura étnica em diabéticos e comparar a situação a respeito de euro e afro-brasileiros.
- C. Analisar a relação entre DM2 e mistura étnica de outras populações mundiais.
- D. Revisar a prevalência de DM2 em populações ameríndias

---

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3A. Variações dos Critérios Diagnósticos de Diabetes Mellitus

Uma das dificuldades encontradas na avaliação da epidemiologia do DM considerando os estudos realizados em diferentes épocas foi a variação dos critérios diagnósticos. Houve importantes modificações na classificação e nos critérios diagnósticos do DM nas últimas décadas, como descritos por **Marble** (1971)<sup>9</sup> e **Kahn** (1985)<sup>10</sup>. Após os trabalhos de **Doniach et al.**<sup>11</sup>, em 1983, demonstrarem a presença de anticorpos anti-ilhotas de Langerhans, foi elaborada em 1997 uma nova classificação, juntamente com novos critérios diagnósticos, que, com ligeiras alterações posteriores, refletem o estágio atual do conhecimento da enfermidade(Quadro 3.1)<sup>12, 13</sup>.

Quadro 3.1 – Classificação da Diabetes Mellitus, 1997.

I. Diabetes do tipo 1	II. Diabetes tipo 2	III. Outros Tipos específicos		IV. Diabetes Gestacional
<p>A) Auto-imune</p> <p>B) Idiopático</p>		<p>A) Defeitos genéticos na função da célula <math>\beta</math></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MODY 1 – HNF-4<math>\alpha</math> (cromossomo 20)</li> <li>2. MODY 2 – Glucoquinase (cromossomo 7)</li> <li>3. MODY 3 – HNF-1<math>\alpha</math> (cromossomo 12)</li> <li>4. MODY 4 – IFP – 1</li> <li>5. MODY 5 – HNF 1<math>\beta</math></li> <li>6. Mutações do DNA da mitocôndria</li> <li>7. Outros</li> </ol>	
		<p>B) Defeitos genéticos na ação da insulina</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resistência à insulina tipo A (síndrome de Kahn)</li> <li>2. Leprechaunismo</li> <li>3. Síndrome de Robson-Mendenhal</li> <li>4. Diabetes lipoatrófico</li> <li>5. Outros</li> </ol>	
		<p>C) Doenças do pâncreas exócrino</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pancreatite</li> <li>2. Trauma/pancreatectomia</li> <li>3. Neoplasias</li> <li>4. Fibrose cística</li> <li>5. Hemocromatose</li> <li>6. Pancreatopatia fibrocalculosa</li> <li>7. Outros</li> </ol>	
		<p>D) Endocrinopatias</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Acromegalia</li> <li>2. Síndrome de Cushing</li> <li>3. Glucagonoma</li> <li>4. Feocromocitoma</li> <li>5. Hipertireoidismo</li> <li>6. Somatostinoma</li> <li>7. Aldosteronoma</li> <li>8. Outros</li> </ol>	
		<p>E) Induzido quimicamente ou por drogas</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\alpha</math>-adrenérgicos agonistas</li> <li>2. <math>\beta</math>-adrenérgicos agonistas</li> <li>3. Dilantín</li> <li>4. Diazóxido</li> <li>5. Glicocorticóide</li> <li>6. Ácido nicotínico</li> <li>7. Pentamidina</li> <li>8. Hormônio tireoidiano</li> <li>9. Tiazídicos</li> <li>10. Terapia com <math>\alpha</math>-interferon</li> <li>11. Vacor</li> <li>12. Outros</li> </ol>	
		<p>F) Infecções</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sarampo</li> <li>2. Enterovirose</li> <li>3. Rubéola congênita</li> <li>4. Outros</li> </ol>	
		<p>G) Formas incomuns de diabetes imunomediado</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome <i>stiff-man</i></li> <li>2. Anticorpos anti-receptores de insulina</li> <li>3. Outros</li> </ol>	
		<p>H) Outras síndromes genéticas associadas ao DM</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome de Down</li> <li>2. Síndrome de Klinefelter</li> <li>3. Síndrome de Turner</li> <li>4. Coréia de Huntington</li> <li>5. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl</li> <li>6. Distrofia miotônica</li> <li>7. Porfiria</li> <li>8. Síndrome de Prader-Willi</li> <li>9. Síndrome de Wolfran</li> <li>10. Outros</li> </ol>	

---

---

### **3B. Critérios Atuais para o Diagnóstico de DM**

#### **1. DIABETES MELLITUS**

a – Sintomas de diabetes mais glicemia ao acaso acima de 200 mg%

OU

b – Glicemia de jejum igual ou acima de 126 mg%

OU

c – Valor da glicemia no teste de tolerância à glicose duas horas após ingestão de 75 g igual ou acima de 200 mg%

#### **2. TOLERÂNCIA DIMINUIDA A GLICOSE (Pré-diabetes?)**

a - Glicemia de jejum alterada (IFG) valores entre 100 e 125 mg%

b – Teste de tolerância a glicose alterado (IGT) valor de duas horas após a ingestão 75 g entre 140 e 199 mg%.

#### **3. GLICEMIA NORMAL**

a – Glicemia de jejum abaixo de 100mg%

b – Glicemia de duas horas no teste de tolerância abaixo de 140 mg%

---

---

Um trabalho realizado em Israel por **Tirosh et al.**,<sup>14</sup> (2005) com acompanhamento de indivíduos que serviram nas Forças Armadas, mostrou um maior risco de desenvolvimento de diabetes nos que, na juventude, apresentavam glicemia de jejum acima de 87 mg%.

**Reynolds et al.** <sup>15</sup> (2006) verificaram que familiares de pacientes com doença coronariana prematura, com glicemia de jejum acima de 90 mg%, já apresentavam maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2.

Poderíamos atribuir essa necessidade de mudança freqüente na classificação e nos critérios diagnósticos de diabetes mellitus aos novos conhecimentos da biologia molecular, genética e imunologia, que têm permitido precisar com bastante segurança as alterações que predisõem ou causam o DM.

No que concerne aos critérios diagnósticos, anteriormente levava-se em conta nos indivíduos considerados normais a média e dois desvios padrões para a determinação dos valores de normalidade. No entanto, exemplos anteriores já detectaram que a variação de determinado valor no corpo humano não é tão ampla. Ademais, outro conceito está em voga – a Medicina baseada em evidências. Assim, a determinação do nível de 126 mg% como ponto mínimo para o diagnóstico veio do estudo relacionado à eclosão de retinopatia. O ponto de 100 mg% com valor mínimo para o diagnóstico de tolerância diminuída à glicose de jejum veio de estudos relacionados em americanos de origem mexicana com estabelecimentos de níveis para o aparecimento de complicações cardiovasculares <sup>16</sup>.

---

---

### 3C. Epidemiologia do DM

Durante muito tempo, prevaleceu a idéia de que o DM era uma doença que acometia principalmente os indivíduos pertencentes aos países mais ricos ou a classes sociais mais abastadas. No entanto, estudos realizados a partir dos anos 70 começaram a demonstrar que tal impressão era incorreta.

**King e Rewers**<sup>17</sup> (1993) publicaram um estudo sobre inquéritos epidemiológicos realizados durante 1976-1991 com cerca de 150.000 pessoas de 75 comunidades diferentes em 32 países cuja idade variava de 30 a 64 anos. Nas populações européias a prevalência variava de 3 a 10%. Algumas populações de árabes, indianos, asiáticos migrantes, chineses e hispano-americanos já apresentavam prevalência de 14-20%. As cifras mais elevadas eram encontradas entre os índios Papago e Pima no Arizona (50%) e os nativos da Ilha de Nauru (41%). Dessa forma, ficou claro que o DM não era freqüente apenas em populações mais ricas e de países desenvolvidos, mas também apresentava elevada prevalência em países em desenvolvimento e em grupos de menor poder socioeconômico. Apesar de não ser objeto de nosso trabalho, a incidência do diabetes mellitus tipo 1 (por 100.000 habitantes) em menores de 15 anos também apresenta uma grande variação populacional. Enquanto na Tanzânia ela é de 0,8, na Escandinávia atinge cifras alarmantes: Noruega – 20,8; Dinamarca 21,5; Suíça 24,4; e Finlândia 35,3. No Brasil, a incidência é de 7,6<sup>18-20</sup>.

A prevalência de IGT, certamente o maior fator de risco para o desenvolvimento de DM, também variava de uma população para outra. As mais elevadas foram as de indianos asiáticos muçulmanos na Tanzânia (32%)

---

---

e em homens nas cidades de Micronésia, em Kirihat (28%). Houve um aumento de intolerância com a idade, e a diferença entre homens e mulheres era bastante variável de acordo com a população estudada. O desconhecimento da presença da doença era elevada, chegando a 50% dos casos (**King e Rewers**<sup>17</sup>, 1993).

Populações chinesas e indianas que saíram de seus países apresentavam alta prevalência quando comparadas às que permaneciam nos locais de origem. Por exemplo, a prevalência em chineses em Da Quing, na China, era de 1,6%, enquanto nos migrantes para a Mauritius era de 16%. A variação entre as populações indígenas também pode ser digna de nota – nos índios Pima e Papago é de 49,4% e nos Mapuche no Chile, de 0%.

No Brasil foi realizado um estudo entre 1986 e 1988 para avaliação de prevalência de DM e IGT na população entre 30-69 anos de idade, em nove capitais dos estados representando diferentes regiões: Belém, Fortaleza, João Pessoa, Recife, Salvador, Brasília, Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre (**Malerbi e Franco**<sup>3</sup>, 1992). A prevalência média foi de 7,6%, e variou de 5,2% em Brasília a 9,7% em São Paulo. No que tange ao IGT, para uma média de 7,8% a variação foi de 4,5% em Brasília a 12,2% em Porto Alegre. Em todas as regiões havia um incremento relacionado a faixa etária.

Os resultados do estudo de prevalência de DM no Brasil e no Rio de Janeiro demonstraram que a freqüência de DM aumentava com a idade, com a menor escolaridade, com história familiar da doença e com a presença de obesidade. Diferentemente do estudo nacional, as mulheres no Rio de Janeiro eram mais acometidas pela enfermidade. Além disso, houve ausência de uma diferença significativa na prevalência entre indivíduos brancos e não-brancos (**Malerbi e Franco**<sup>3</sup>, 1992; **Oliveira, Milech e Franco**<sup>4</sup>, 1996). Em

---

---

contrapartida, estudos realizados nos EUA e na Inglaterra (**Harris et al.**<sup>5</sup>, 1998; **Cowie et al.**<sup>6</sup>, 2006; **Forouhi et al.**<sup>18</sup>, 2006) mostraram resultados diferentes entre indivíduos de diferentes etnias. A discussão do assunto envolve dois aspectos importantes: a epidemiologia do DM e a importância dos fatores étnicos na prevalência dessa enfermidade.

Nos estudos brasileiros não houve diferença em relação à cor – brancos e não-brancos, diferentemente de outros estudos epidemiológicos como NHANES III, NHANES IV, entre outros, que mostravam maior prevalência em afro-descendentes do que caucasianos. Um estudo realizado na Inglaterra, por **Forouhi et al.**<sup>18</sup> (2006), mostrou uma prevalência ainda maior em asiáticos do sul do que em caucasianos e afro-descendentes.

Outro ponto interessante, demonstrado em diversos estudos, é o aumento da prevalência de DM no mundo. **King et al.**<sup>19</sup> (1998) demonstraram o aumento do número de pacientes com DM no mundo, fazendo previsão para o ano de 2025. Em 1995, o maior número de diabéticos estava na Índia – 19.400.000, e o total no mundo era de 135.000.000. Para 2025, as estimativas eram: Índia – 57.200.000 e mundo – 300.000.000. Em 2004, a nova estimativa era de 336 milhões em 2030 (**Wild et al.**<sup>20</sup>, 2004). Essa cifra assustadora mobilizou a comunidade internacional. Em 2006 a ONU considerou o diabetes epidemia, assim como já havia sido feito para doenças infecciosas<sup>1,2</sup>.

Alguns estudos podem ser citados para o suporte dessa importante e crescente prevalência mundial. No Brasil, após o censo nacional, foi realizado um estudo em Ribeirão Preto – São Paulo entre 1996 e 1997. A prevalência para DM foi de 12,1 e de IGT de 7,9. Assim, em relação ao censo brasileiro, em cerca de uma década houve aumento de 4,5%. Se a comparação fosse



---

---

feita com a da cidade de São Paulo o aumento seria de 2,4% (Torquato *et al.*<sup>22</sup>, 2003).

Uma melhor comparação pode ser feita com os estudos do NHANES 1988–1994 e 1999–2002 realizados nos Estados Unidos. DM estava presente em 8,1% da população acima de 20 anos e IFG, em 6,9%. No censo realizado entre 1999–2002 as cifras para DM eram de 9,3% e da IFG de 26%, mostrando um enorme incremento na população de risco para o desenvolvimento da doença (Harris *et al.*<sup>5</sup>, 1998; Cowie *et al.*<sup>6</sup>, 2006).

Um dado preocupante foi proporcionado por um estudo publicado em 2007, referente a uma população de Ontário, no Canadá. Comparando-se os dados de 1995 com os de 2005 a prevalência aumentou de 5,2% para 8,8%, evoluindo de 1,8 para 3,5 nos indivíduos entre 20 e 49 anos. A incidência se elevou de 6,6 por 1.000 em 1997 para 8,2 por 1.000 em 2003 (Lipscombe e Hux<sup>22</sup>, 2007). Esses números eram esperados para 2030 de acordo com os dados globais da OMS (Wild *et al.*<sup>20</sup>, 2004).

Dados importantes são os problemas de saúde pública relacionados a essa enfermidade. Devido às complicações agudas, crônicas e infecciosas, os custos foram avaliados pela American Diabetes Association em 1994 em 98,2 bilhões de dólares, 132 bilhões em 2003 e 174 bilhões em 2007<sup>23-25</sup>.

### **3D. Conceitos em Genética Humana e Médica**

#### **3D1. Genética populacional**

Serão considerados variação genética, conceito de polimorfismos

---

---

genéticos ou sistemas genéticos polimórficos.

A variação observada de um caráter pode ser quantitativa ou polimórfica. O padrão quantitativo é contínuo ou gradual, como estatura, peso e cor da pele dos seres humanos. A variação é polimórfica quando duas, três ou poucas classes distintas de fácil identificação existem dentro da população, como o dimorfismo sexual, vários grupos sanguíneos, alelos do DNA ou tipos de cromossomos.

Geralmente é difícil diferenciar entre caracteres quantitativos ou polimórficos. Em geral, a cor do olho do homem é citada como um polimorfismo que oscila entre azul, pardo e negro; entretanto, existe uma série de cores entre essas classes (deve-se lembrar aqui que, nos textos de ensino de primeiro e segundo graus, a cor dos olhos é exemplificada erroneamente como produto de variação descontínua ou polimórfica – olho azul, recessivo; olho castanho ou preto, dominante –, dificultando a interpretação do aluno quando pai e mãe de olhos azuis têm um filho de olhos castanhos ou negros). Além disso, é importante considerar que a classificação dos caracteres como quantitativos ou polimórficos é, de certa forma, arbitrária, porque a base genética é essencialmente a mesma para ambos os padrões. A diferença está no número e na ação dos fatores genéticos que determinam essas características.

A princípio, os caracteres quantitativos estão controlados por muitos genes com efeitos menores, porém cumulativos. Os caracteres polimórficos são condicionados por um número menor de genes com efeitos maiores e cujas ações respondem ao conceito de presença ou ausência do caráter.

Os alelos com frequência inferior a 1% na população devem ser designados como *idiomorfos*, recebendo a denominação *monomorfos* aqueles

---

cuja frequência é superior a 99%. As frequências intermediárias entre 1 e 99% caracterizam os genes *polimorfos*. Um loco polimórfico pode incluir entre os alelos a ele pertencentes um ou mais alelos idiomórficos.

Poderíamos considerar o seguinte exemplo:

Um gene com dois alelos A e a co-dominantes e com a seguinte distribuição:

AA = 224, Aa = 64 e aa = 6 pessoas.

As frequências genotípicas dessa amostra populacional desses pais ou etnia seriam:

$$224 + 64 + 6 = 294$$

$$AA = 224/294 = 0,762$$

$$Aa = 64/294 = 0,218 \text{ e } aa = 6/294 = 0,02.$$

Já o cálculo da frequência alélica seria determinado a partir do seguinte raciocínio:

$$\text{Frequência do alelo A} = (2 \times 224) + 64 / 2 \times 294 = 0,871$$

$$\text{Frequência do alelo a} = (2 \times 6) + 64 / 2 \times 294 = 0,129$$

Como o estudo abrange geralmente parte da população, podemos considerar esses números estimativas dos valores dessa população.

Uma equação poderia ser inserida a partir desses conhecimentos:

Denominamos p a frequência do alelo A e q a do alelo a. Teríamos nAA, nAa e naa = número total de indivíduos.

$\langle p \rangle$  – expressa a estimativa do parâmetro populacional.

$$\langle p \rangle = (2n_{AA} + n_{Aa})/2n$$

$$\langle q \rangle = (2n_{aa} + n_{Aa})/2n$$

As frequências genótípicas são influenciadas por forças evolucionárias, tais como mutação, migração, seleção natural e deriva gênica.

### 3D2. Princípio de Hardy-Weinberg

Esse princípio estabelece que em uma população na qual a união ocorre ao acaso e o tamanho da população é grande, não existindo superposição de geração nem deriva gênica, fluxo gênico e mutação, as frequências gênicas se mantêm constantes de geração em geração (**Beiguelman** <sup>26</sup>, 1994; **Neel** <sup>27</sup>, 1965).

As frequências genótípicas segundo Hardy-Weinberg podem ser assim visualizadas:

	Espermatozóides	
	A (p)	a (q)
A (p)	AA (p <sup>2</sup> )	Aa (pq)

	Óvulos	
	a (q)	Aa (pq)
a (q)	Aa (pq)	aa (q <sup>2</sup> )

$$p^2 + 2pq + q^2 = p^2 + 2p(1 - p) + (1 - p)^2 = p^2 + 2p - 2p^2 + 1 - 2p + p^2 = 1$$

Essa equação permite avaliar posteriormente, através do teste do qui-quadrado, se os dados observados são significativamente diferentes dos esperados, como, por exemplo:

Observados:

AA	Aa	aa
224	64	6

Esperados:

$$AA \quad (0,8712 \times 294) = 223$$

$$Aa \quad (2 \times 0,821 \times 294) = 66,1$$

$$aa \quad (0,129^2 \times 294) = 4,9$$

$$\chi^2 = \frac{(224 - 223)^2}{223} + \frac{(64 - 66,1)^2}{66,1} + \frac{(6 - 4,9)^2}{4,9} =$$

$$0,004 \quad + \quad 0,062 \quad + \quad 0,247 \quad = 0,32$$

$$\chi^2 = 0,32 \text{ por } 1\text{gl} = \text{número de genótipos} - \text{número de alelos}$$

$$(\text{estimado somente}) = 3 - 2 = 1.$$

### 3D3. Desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium*)

Durante a meiose ocorre um pareamento dos cromossomos, que podem então trocar material genético entre si. Assim, um gameta não será igual ao seu cromossomo parental. O resultado desse intercâmbio é denominado recombinação, e a sua medida, frequência de recombinação. As frequências de recombinação podem variar de zero a 50%. Nesse último caso atinge-se um equilíbrio.

Desequilíbrio de ligação é a associação não-aleatória de dois ou mais locos. Nesse caso os locos se definem como estritamente ligados, isto é, com

uma distância em centimorgans muito pequena.

Uma medida do desequilíbrio de ligação é constituída pela diferença haplotípica e o seu valor esperado.

$$\text{Coeficiente do desequilíbrio de ligação} = D = P_{ab} - P_a \times P_b$$

É possível demonstrar que:

$$D^t = (1 - r)^t \times D,$$

sendo

$D^t$  = valor atual de D

D = valor inicial ou original

$P_{ab}$  = frequência haplotípica.

Se D é positivo: existe excesso de gametas não-recombinantes.

Se D é negativo: predominam os recombinantes.

Se r é o fator de recombinação de dois alelos após t gerações de recombinações

$$D_t = (1 - r)^t \times D_0$$

O valor de  $D_r$  vai diminuindo, e quanto mais próximos os locos estão entre si, mais lentamente vai desaparecendo o desequilíbrio.

### **Fluxo genético**

É o fluxo de genes de uma população a outra, uma forma de mistura étnica que ocorre com uma taxa lenta devida geralmente a barreiras psicológicas. É possível estimar a mistura étnica quando são conhecidas as frequências gênicas nas populações parentais e na amostra de população misturada, denominada híbrida. Se a mistura se desenvolve entre duas populações afro-americanas e euro-americanas, a primeira contribuindo na população misturada com uma fração M e a outra com 1-M, é possível deduzir que a frequência gênica  $P_M$  do alelo na população híbrida é:

$$PM = (1 - M) PA + MPB = PA - MPA + MPB =$$

$$MPA - MPB = PA - PM$$

$$M = (PA - PM)/PA - PB$$

M = % de mistura branca acumulada

PM = Freqüência gênica em população híbrida afro-americana

PA = Freqüência gênica em população parental africana

PB = Freqüência gênica em população parental européia

### 3E. Aspectos Genéticos do DM Tipo 2

A genética do DM sempre foi citada como o pesadelo dos geneticistas. Quando a classificação da OMS em 1980 separou a etiologia em imunológica e não-imunológica, pensou-se que seria mais fácil deslindá-la. Os tipos MODY foram um exemplo de esclarecimento das alterações que causavam um tipo especial de DM. Porém, essas alterações genéticas só correspondiam a uma pequena porcentagem dos casos. O advento de técnicas modernas de seqüencialmente de genes e os esclarecimentos trazidos pelo Projeto Genoma permitiram um discreto avanço nesse campo, permitindo a caracterização dos genes mais freqüentemente associados ao diabetes mellitus (**Sladek et al.**<sup>28</sup>, 2007).

Estudos de grupo de **Sladek et al.**<sup>28</sup> (2007) identificaram genes com grande possibilidade de estarem associados a enfermidade – *SLC30AB*, *HNEX*, *EXT2* – *ALX 4*, além do gene *TCF7L2* (*Transcription factor 7-like 2*), variante não-codificadora do alelo *rs 7903146*. A maior parte desses genes está associada à função da célula beta. Outros genes citados são o *CAPN10*, *ENDDI* e *ACDC*. Um gene que possuiria um efeito protetor é a variante *ALA12* do gene *PPAR gamma* (**Ruiz-Narváez**<sup>29</sup>, em 2005).

Indubitavelmente, o gene *TCF7L2* possui uma associação bastante

---

---

sólida com a enfermidade. Diversos estudos já demonstraram a presença de variantes em pacientes diabéticos dos EUA, Suécia, Reino Unido, Finlândia, França e Japão <sup>30-35</sup>.

Um estudo realizado por **Elbein et al.**<sup>36</sup> (2007) demonstrou uma associação da presença desse gene a americanos de ascendência europeia, porém não em africanos. Outrossim, encontraram associação com a diminuição de sensibilidade à ação da insulina nos tecidos. Tal achado contrasta com os de **Florez et al.**<sup>31</sup> (2006), **Cauchi et al.**<sup>37</sup> (2006) e **Saxena et al.**,<sup>38</sup> (2006) que o associam a secreção diminuída de insulina e especificamente ao promotor do gene pré-glucagon nas células L do intestino, atuando através da GLP1 para afetar a produção de insulina (**Yi et al.**<sup>39</sup>, em 2005). **Freathy et al.**<sup>40</sup> (2007) encontraram uma correlação importante entre a presença do gene e o peso dos fetos – aproximadamente 30 g acima dos controles. Quando combinados a outros alelos capazes de afetar o crescimento fetal, essa diferença poderia chegar a 119 g. A sugestão dos autores é de que a secreção deficiente de insulina com elevação da glicemia materna seria responsável por esse achado.

**Shaat et al.**<sup>41</sup> (2007) estudando vários genes em mulheres na Escandinávia, só encontraram associação entre o *TCF7L2* e a presença de diabetes gestacional, o que também foi confirmado por **Watanabe et al.**<sup>42</sup> (2007) em americanos de origem mexicana.

Embora a maior parte dos genes identificados até agora associados a DM2 tenha relação com a secreção de insulina, há também a descrição de um associado à resistência (**Reue e Donkor**<sup>43</sup>, 2007). Trata-se de polimorfismo no gene *LPIN2*. Esse gene foi associado a DM2 em populações da Holanda. Ele também codifica para três membros da família da proteína



---

---

lipina, relacionada à síntese de triglicerídeos e fosfolípidios, atuando também para a transcrição dos co-ativadores dos PPAR nucleares. Portanto, um polimorfismo desse gene poderia influenciar a síntese de triglicerídeos no fígado, levando a esteatose hepática, resistência à insulina, e contribuindo para a eclosão de obesidade e DM.

Esse polimorfismo (*SNP rs 37450K*) foi encontrado em um estudo em uma população holandesa, afetando a sensibilidade à insulina e a relação de massa adiposa tronco–membro inferiores.

**Sandhu et al.**<sup>44</sup> (2007) também verificaram que duas variantes dos genes *WFS1 rs 10010131* e *rs 6446482* estavam associadas ao DM2 numa população do Reino Unido e de judeus asquenazis ( $p = 0,01$ ). Esse gene codifica para a wolframina, uma glicoproteína de membrana que controla a homeostasia de cálcio no retículo endoplasmático. A alteração nesse gene é responsável pela síndrome de Wolfran – diabetes insipidus, diabetes mellitus não-auto-imune que aparece na juventude, atrofia ótica e surdez. Em animais, sua alteração leva a DM ou intolerância à glicose. A deficiência em wolframina leva a perda da massa de células beta do pâncreas. Estudos posteriores permitirão avaliar a prevalência e a importância das variantes desse gene na eclosão de DM2.

### **3F. Epigenética e Diabetes Mellitus**

A Genética por si só é incapaz de explicar a diversidade de fenótipos numa população. Gêmeos monozigóticos podem apresentar diferentes fenótipos e susceptibilidade a uma doença. O conceito de epigenética

---

---

consegue preencher essa lacuna (**Holliday**<sup>45</sup>, 1987). O termo foi inicialmente usado por **Waddington**<sup>46</sup>, em 1939, para conceituar as interações entre os genes e seus produtos que definem o fenótipo dos indivíduos. Posteriormente **Holliday**, em 1987, definiu epigenética como alterações hereditárias na expressão dos genes que não são devidas a nenhuma alteração na seqüência do DNA<sup>45</sup>.

A atenção inicial se voltou para a patogênese do câncer quando se descobriu que alterações na metilação do DNA ocorrendo na complexa estrutura da cromatina são influenciadas por modificações na estrutura da histona levando à eclosão de neoplasias malignas.

Além da alteração na metilação, a acetilação da estrutura na histona pode alterar a transcrição dos genes.

**Ross e Milner**<sup>47</sup> (2007) comentam que a regulação da epigenética envolve vários mecanismos – metilação do DNA, modificações na histona, remodelamento de cromatina e não-codificação para DNA regulador. Citam exemplos em que a nutrição pode alterar os processos epigenéticos. **Stocker et al.**<sup>48</sup> (2005) enfatizam que alterações da nutrição *in útero* em animais e no período de lactação poderiam levar a aumento de susceptibilidade para o desenvolvimento de diabetes, resistência à insulina, hipertensão arterial e obesidade.

Concluem os autores que a limitação de proteínas *in utero* e a suplementação com substâncias que facilitam a metilação podem determinar a presença de obesidade e susceptibilidade a doença no futuro.

Durante o período de lactação, alterações nutricionais alteram a expressão do IGF2, o que poderia contribuir para a eclosão da síndrome metabólica.

---

---

**Simmons**<sup>49</sup> (2007) se refere ao fato de o retardo de crescimento intra-uterino estar associado ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 na vida adulta.

O meio intra-uterino anormal leva a alteração da expressão genética em células susceptíveis que persistem após o nascimento. A insuficiência uteroplacentária é associada a hipometilação e hiperacetilação do DNA no cérebro e fígado de ratos nas fases fetal e juvenil. Nesses animais, também foram detectadas modificações em genes chaves do desenvolvimento das células beta pancreáticas. Restrição protéica em ratas grávidas leva a retardo no crescimento fetal, associado a hipometilação de receptor de glicocorticóides e dos genes *PPAR gama* no fígado dos fetos.

**Junien e Nathanielsz**<sup>50</sup> (2007) relatam que as principais alterações epigenéticas são metilação do DNA, metilação, acetilação e fosforilação da histona, alteração na cromatina e interferência com o DNA.

Dessa forma ocorreriam alterações na transcrição – DNA e histona metilados – e na pós-transcrição – interferência com o DNA.

No que concerne ao DM tipo 2, a anormalidade na homeostase glicose/insulina resulta de três diferentes causas, porém não-excludentes – predisposição genética, herança epigenética materna e meio intra-uterino inadequado. Descendentes de ratas expostos a restrição protéica durante a gravidez, porém com dieta normal durante a lactação, tornam-se obesos na vida adulta.

Ratas que logo após o nascimento são amamentadas artificialmente com leite contendo alto conteúdo de glicídios desenvolvem hiperinsulinemia que se torna crônica, juntamente com obesidade na fase adulta. Essas características são transmitidas a seus descendentes.

---

---

Em modelos animais, vários fatores foram associados a efeitos transgeracionais – disruptores endócrinos, dieta hipoprotéica, ciclofosfamida, radioterapia, tipos de comportamento materno, deficiência em folato e glicocorticóides.

**Gallou-Kabani e Junien**<sup>51</sup> (2005) relatam que a restrição protéica a ratas durante a gravidez aumenta o ritmo da apoptose pancreática nos seus fetos. Tal evento leva a uma massa diminuída de células beta pancreáticas e altera o desenvolvimento do pâncreas endócrino na próxima geração.

### **3G. Origem Étnica da População Brasileira**

**Salzano**<sup>52</sup> (1977) demonstra o quanto é complexa a separação de seres humanos segundo raças (ou etnias), por não considerar a heterogeneidade genética da população.

No que diz respeito à América do Sul, uma comparação entre a população da Venezuela e a do Brasil demonstrou, por meio de estudos com vários marcadores genéticos, predominância de genes africanos na Venezuela. Quanto ao Brasil, existe uma variação muito grande, conforme a região e a localidade, de acordo com o censo do IBGE de 1991. Enquanto na região Norte há maior prevalência da contribuição dos ameríndios, no Nordeste há um aumento acentuado do componente genético africano, com diminuição do ameríndio. Já na região Sul (Curitiba e Porto Alegre), entre as pessoas classificadas como negros, cerca de 50% apresentam genes associados a ancestrais europeus. Uma exceção do Sul é a comunidade de

---

---

Paredão, onde 80% da população possuía genes africanos, pois vivem em terras doadas a pessoas que eram originariamente escravos.

No censo do **IBGE** de 2000<sup>53</sup>, no Centro-Oeste a maioria era composta de pardos (49%), assim como no Nordeste (67,3%) e no Norte (72%). No Sudeste e no Sul predominavam os brancos, 62,6% e 83,3%, respectivamente. Quando se levava em consideração a patrilinearidade através do cromossomo Y, a maioria da população brasileira era de origem europeia, principalmente portuguesa (**Carvalho-Silva et al.**<sup>54</sup>, 2001). Quanto à matrilinearidade, estudada através do cromossoma mitocondrial, houve um equilíbrio entre as três etnias (**Alves-Silva et al.**<sup>55</sup>, 2000) com europeus (39%), ameríndios (33%) e africanos (28%). A explicação para tal discrepância entre as patri e matrilinearidades é simples: os colonizadores eram mandados para o Brasil sem família, havendo em consequência casamentos com ameríndios e afro-descendentes. No caso da região Sudeste, onde nosso estudo foi realizado, o equilíbrio é digno de nota – africanos (34%), ameríndios (33%) e europeus (31%).

Outro dado curioso é a evolução do tamanho da população das quatro principais etnias brasileiras desde 1500 (Tabela 3.1). Embora a população indígena desde 1500 tenha se reduzido de 3.500.000 para 300.000, através do DNA mitocondrial podemos calcular que 40 a 50 milhões de brasileiros são descendentes de ameríndios. A população parda apresentou importante crescimento nos últimos 100 anos, demonstrando a enorme miscigenação ocorrida em nossa população (**Pena et al.**<sup>56</sup>, 2000).

A composição étnica da população brasileira de acordo com o censo de 2000 do IBGE está indicada no Tabela 3.2.

Tabela 3.1- Evolução das Etnias da População Brasileira desde 1500.

	<b>1500</b>	<b>1872</b>	<b>1890</b>	<b>1990</b>
Ameríndios	2.431.000	440.000	440.000	294.198
Branços	–	3.854.000	6.302.000	81.407.000
Negros	–	1.976.000	2.098.000	7.264.000
Pardos	–	4.262.000	5.934.000	57.822.000
Total	2.431.000	10.532.000	14.333.000	147.306.000

Fonte: IBGE, 2000

Tabela 3.2- Composição Étnica da População Brasileira Segundo o Censo do IBGE de 2000.

	<b>Total</b>	<b>Porcentagem</b>
Branços	91.000.000	53,7
Pretos	10.000.000	6,2
Amarelos	761.000	0,4
Pardos	65.000.000	38,4
Indígenas	734.000	0,4
Brasil	170.000.000	100

Fonte: IBGE, 2000

### 3G1. Origem dos europeus

A maior parte da população de origem europeia veio de Portugal, o que é demonstrado através da frequência do haplogrupo 1 no DNA do cromossoma Y. Tal achado é previsível quando se examinam os dados das migrações para o Brasil entre 1500 e 1960 (**Swart e Pribilla**<sup>57</sup>, 1985). É provável que os portugueses que migraram para o Brasil já tivessem algum grau de miscigenação com os africanos. A presença do grupo sanguíneo

Duffy, excelente marcador de origem africana, foi constatada nas províncias de Alentejo, Ribatejo, Estremadura e Douro (Klein<sup>58</sup>, 2002) (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 – dados cronológicos da origem dos europeus.

Período	Origem	Número
1500–1808	Portugal	465.000
1808–1960	Portugal	1.732.000
1808–1960	Itália	1.619.000
1808–1960	Espanha	694.000
1808–1960	Alemanha	25.000
1808–1960	Japão	22.900
1808–1960	Oriente Médio	185.000
1808–1960	Outros	600.000
1808–1960	Total	5.309.000
1808–1960	Total Geral	57.740.000

Fonte: IBGE, 2000

### 3G2. Origem dos afro-americanos

O tráfico de escravos trouxe para o Brasil cerca de 4.000.000 de africanos do início do século XVI até meados do século XIX. A maioria era originária do Congo e de Angola, embora também tivessem sido enviados escravos da África Ocidental e de Moçambique (Klein<sup>58</sup>, 2002).

No que concerne ao Rio de Janeiro, região do nosso estudo, entre 1795 e 1811 foram desembarcados 162.225 escravos e entre 1825 e 1830, 181.120 pessoas. A grande maioria era constituída de homens, numa proporção aproximada de três do sexo masculino para um do sexo feminino, numa estatística referente a São Paulo (Klein<sup>58</sup>, 2002).

Curiosamente, um censo realizado em 1872 indica que os negros eram a maioria da população brasileira, na proporção de 1,5/1 para os brancos, e que a imigração posterior a essa data modificou essa composição. No Rio de

---

---

Janeiro, havia um total de negros de 593.847 indivíduos, sendo 341.576 escravos e 252.271 livres, e uma população de brancos de 455.074 pessoas, numa proporção de 1,3 negros para cada branco (Klein<sup>58</sup>, 2002).

Como podemos ver, a imigração de brancos e a miscigenação modificaram profundamente esses números nos dias de hoje. A atual população portadora de genes africanos no Rio de Janeiro é multivariada, não somente pela origem diversa dos escravos na África como também em grande migração interna, na época em que essa cidade era capital da República.

### 3G3. Origem dos ameríndios

A população ameríndia descende de asiáticos, provavelmente da Sibéria ou Mongólia, que atravessaram o que é hoje o Estreito de Behring há aproximadamente 10.000–15.000 anos, durante a Era Glacial, penetrando nas Américas através do Alasca. Nessa ocasião, essa região, conhecida como Beríngia, permitia a passagem de pessoas sem necessidade de transporte aquático. As dúvidas são se essa migração se deu num fluxo único ou através de várias ondas migratórias o que será de difícil confirmação (Wang *et al.*<sup>59</sup>, 2007).

As modificações climáticas por ocasião do degelo permitiram uma livre passagem desde o Alasca até os Andes, estabelecendo-se nessa região a maior parte dos migrantes. Enquanto isso, a dificuldade de penetração através da floresta amazônica permitiu apenas a distribuição dispersa e quantitativamente menor desses migrantes. Mutações deriva gênica e seleção natural explicam as diferenças hoje encontradas entre os ameríndios que



habitam as diversas regiões das Américas.

### 3H. Possíveis fatores envolvidos no aumento da prevalência do DM2

Qual a razão de tal incremento na prevalência? Os diferentes critérios para o diagnóstico já citados não apresentam variações tão importantes. As hipóteses mais plausíveis para explicar esse fenômeno são os de genótipo poupador (*thrifty genotype*), fenótipo poupador (*thrifty phenotype*), fenótipo não-poupador (*non thrifty phenotype*) e alelo não poupador (*unthrifty allele*)<sup>29, 60-66</sup> (Quadro 3.2).

Quadro 3.2 – Hipóteses para esclarecimento do aumento da prevalência de diabetes mellitus.

HIPÓTESE	DEFINIÇÃO	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
<i>Thrifty genotype</i>	Seleção de genes que permitiram a sobrevivência em período de escassez alimentar e que se tornaram deletérios com a mudança de meio ambiente levando a eclosão de Diabetes Mellitus Tipo 2	Neel JV. <sup>60</sup> <i>Am J Hum Genet.</i> 1962; 14:353-62
<i>Thrifty phenotype</i>	Modificação da função original dos genes causada por alteração no meio ambiente uterino levando a Diabetes Mellitus Tipo 2. Essa modificação poderia ser devida a falta de nutrientes ou a glicemia elevada	Hales <i>et al.</i> <sup>65</sup> <i>BMJ.</i> 1991; 303(6809):1019-22.
<i>Non Thrifty Genotype</i>	Perfil genético sem predomínio de genes poupadores de energia “protegendo” contra eclosão de Diabetes Mellitus Tipo 2.	Allen JS; Cheer SM. <sup>66</sup> <i>Curr Anthropol.</i> 1996; 37:831-42.
<i>Unthrifty allele</i>	Variante Ala 12 do gene PPAR aumentaria a sensibilidade à insulina	Ruiz-Narváez E. <sup>29</sup> <i>J Med Genet.</i> 2005; 42(7):547-50.

---

---

### 3H1. *Thrifty genotype* – (Genotipo poupador)

O ser humano primitivo era nômade ou seminômade, a comida era escassa, e os deslocamentos eram constantes em busca de alimento. A maior parte da população era constituída por caçadores de grupo que se alimentavam dos animais abatidos. Posteriormente ocorriam períodos de escassa ingestão, pois a agricultura era rudimentar e em muitos locais inexistente. Assim, poderiam ser selecionados genes poupadores de energia que permitissem a sua sobrevivência (**Neel**<sup>60</sup>, 1962).

A elevada prevalência de DM tipo 2 em determinados grupos ameríndios apontava em direção a um fator genético. Essa adaptação necessária para a sobrevivência foi afetada pela mudança do estilo de vida – sedentarismo – e pela modificação no padrão alimentar – ingestão excessiva de carboidratos de alta densidade calórica e lipídios. A secreção de insulina – hormônio chave no metabolismo intermediário – parecia estar sob um controle genético, e alguns genes eram mais freqüentes em grupos ou tribos específicos.

Assim, em 1962, **James V. Neel** propôs uma nova hipótese para explicar o incremento na prevalência de DM, a que denominou genótipo poupador<sup>60, 61</sup> porque, apesar de uma evidente agregação familiar, não era possível enquadrar essa enfermidade nos padrões clássicos de herança – recessiva ou dominante.

O DM era considerado o pesadelo dos geneticistas. **Neel** assinalava que o paciente predisposto à enfermidade diferia metabolicamente do não-predisposto desde o seu nascimento. O fato bem conhecido de que ocorria macrosomia em filhos de mães com diabetes clínico ou subclínico era

---

---

considerado apenas conseqüência do distúrbio do metabolismo glicídico materno. Entretanto, a dificuldade em reproduzir esse fenômeno em animais experimentais tornados diabéticos pelo aloxano deixava dúvida sobre tal assertiva. Desse modo, o aparecimento da doença nessas crianças poderia independe do meio uterino. Ficava, pois em aberto a possibilidade de que esse fenômeno pudesse ser uma predisposição intrínseca da criança. A favor dessa possibilidade estaria o fato de que crianças nascidas de mães normais e de pais diabéticos apresentavam um peso médio aumentado. Em relação às bases fisiológicas para explicar sua teoria. **Neel** cita estudos realizados naquela época que evidenciavam a presença de fatores antiinsulina que forçariam o pâncreas dos indivíduos predispostos a secretar mais insulina, levando a uma “exaustão” das células beta pancreáticas. O advento da dosagem de insulina através da técnica radioimunológica permitiu constatar a presença de uma resistência à ação do hormônio, com níveis inicialmente elevados, seguidos de deficiência secretória (**Wang et al.** <sup>59</sup>, 2007; **Neel** <sup>60</sup>, 1962).

**Neel** <sup>60, 61</sup> (1962 e 1999) formula a hipótese de que a superprodução de insulina era, nas fases iniciais da evolução, um importante mecanismo conservador de energia quando a ingestão de alimentos era irregular e a reserva energética escassa, e o aumento de adiposidade raramente era observado.

**Wendorf e Goldfine** <sup>62</sup> (1991) comentam o fato da alta prevalência de DM tipo 2 em populações de *paleoindígenas* cujos ancestrais migraram para a América do Norte há 11.000 anos.

Evidências arqueológicas indicam a manutenção do padrão de caçadores de grupo durante um longo período – com a extinção das espécies

---

---

dos grandes animais, passaram a depender de um genótipo poupador de energia que permitia sua sobrevivência em períodos de quase jejum que ocorriam nos períodos sem caça.

Estima-se que esse genótipo poupador tinha contribuído para a eclosão de DM quando um estilo de vida sedentária foi adotado, inexistindo escassez de alimentos. Como a resistência à insulina no músculo é um fator importante na patogênese do DM tipo 2, é possível que esse fato por si só seja uma expressão fenotípica do genótipo poupador.

**Diamond**<sup>63</sup> (2003) sem desprezar a importância do fator ambiental no aumento da prevalência de diabetes mellitus, procura explicar a importância do genótipo poupador nesse incremento. Chama a atenção para o fato de a população de origem européia, mesmo estando hoje em dia submetida a importante variação no estilo de vida, não apresentar a mesma elevação de prevalência que as populações africanas, asiáticas e indígenas. Os episódios de fome prolongada que ocorreram durante inúmeros períodos da civilização desapareceram entre 1650 e 1900 em diferentes locais da Europa (no final do século XVII na Inglaterra e Holanda e no final do século XIX no sul da França e na Itália). Isso pode ser atribuído a uma diversificação na agricultura e a um bom sistema de distribuição dos alimentos. Os portadores do genótipo poupador que desenvolveram diabetes durante esse período foram falecendo, diminuindo o número dos que, potencialmente, poderiam desenvolver a doença. Pelo contrário, as características recentes de períodos de fome seguidos de alimentação abundante e sedentarismo nos habitantes de Nauru e dos índios Pima propiciaram um grande aumento na incidência de DM2, pois boa parte da população apresentava o genótipo poupador. Poderá ocorrer nessas populações um aumento da mortalidade na população

---

---

susceptível, diminuindo, no futuro, essa prevalência? Ou a evolução da Medicina impedirá que tal fato ocorra, mantendo essa prevalência elevada?

**Dowse et al.**<sup>64</sup> (1991) relataram uma diminuição da incidência de DM2 nos nativos de Nauru. Entre 1975 e 1987, a elevada prevalência do DM2 manteve-se constante, enquanto a de intolerância à glicose (IGT) caiu significativamente.

Como os fatores de risco permaneceram inalterados, a explicação para essa queda se deve à intensidade da prevalência de diabetes nesse local, que já retirou uma alta porcentagem de pessoas geneticamente susceptíveis à enfermidade do compartimento dos indivíduos considerados “normais”.

Associado ao fato de a mortalidade ser mais elevada e a fertilidade menor nesses nativos, a queda na incidência poderia ser um presságio da queda de prevalência da intolerância à glicose na população, bem como na frequência do genótipo diabético, pelo menos na sua forma mais grave, o que poderia ser previsto com base na hipótese de **Neel**<sup>60, 61</sup> (1962 e 1999) do genótipo poupador.

### 3H2. *Thrifty phenotype* – (Fenótipo poupador)

Os estudos atuais concernentes aos genes ligados ao diabetes mellitus têm encontrado principalmente os relacionados ao déficit secretório da insulina, quer nos tipos MODY<sup>67-71</sup> ou nos indivíduos portadores do DM tipo 2 relatados pelo Grupo de **Sladek et al.**<sup>28</sup>, em 2007. Como na história natural do DM tipo 2 instala-se inicialmente a resistência à insulina e só posteriormente o déficit secretório, é difícil explicar esse acentuado aumento na prevalência dessa enfermidade somente pelo acervo genético. Dessa

---

---

forma, a hipótese do genótipo poupador começou a ser rediscutida, e uma nova possibilidade passou a ser considerada – a do fenótipo poupador.

Índios de origem idêntica como os Pima no México e no Arizona apresentam prevalência de diabetes totalmente diversa. Os mexicanos não são obesos, apresentam baixa prevalência de diabetes. Os americanos, que no início do século XX desfrutavam de condições adversas para a sobrevivência, melhoraram acentuadamente seu padrão econômico e como consequência apresentam os maiores índices mundiais de prevalência do diabetes mellitus tipo 2, mostrando a importância relativa do fator genético (**Doria**<sup>71</sup>, 2005).

Reforçando esse raciocínio, os estudos realizados nesses índios no Arizona apresentaram resultados bastante diferentes conforme a época de sua realização (**Bennett**<sup>72</sup>, 1999). Em 1908, **Hrdlicka** detectou um caso de DM, em 1921, **Joslin** identificou 21, em 1954, **Parks** e **Woskow** registraram 283 pessoas acometidas pela enfermidade, um aumento de 10 vezes em 30 anos. Em 1965 a cifra se elevava a 500, e segundo **Lindsay e Bennet**<sup>73</sup> (2001) **Schulz et al.**<sup>74</sup> (2006) vem aumentando até nossos dias.

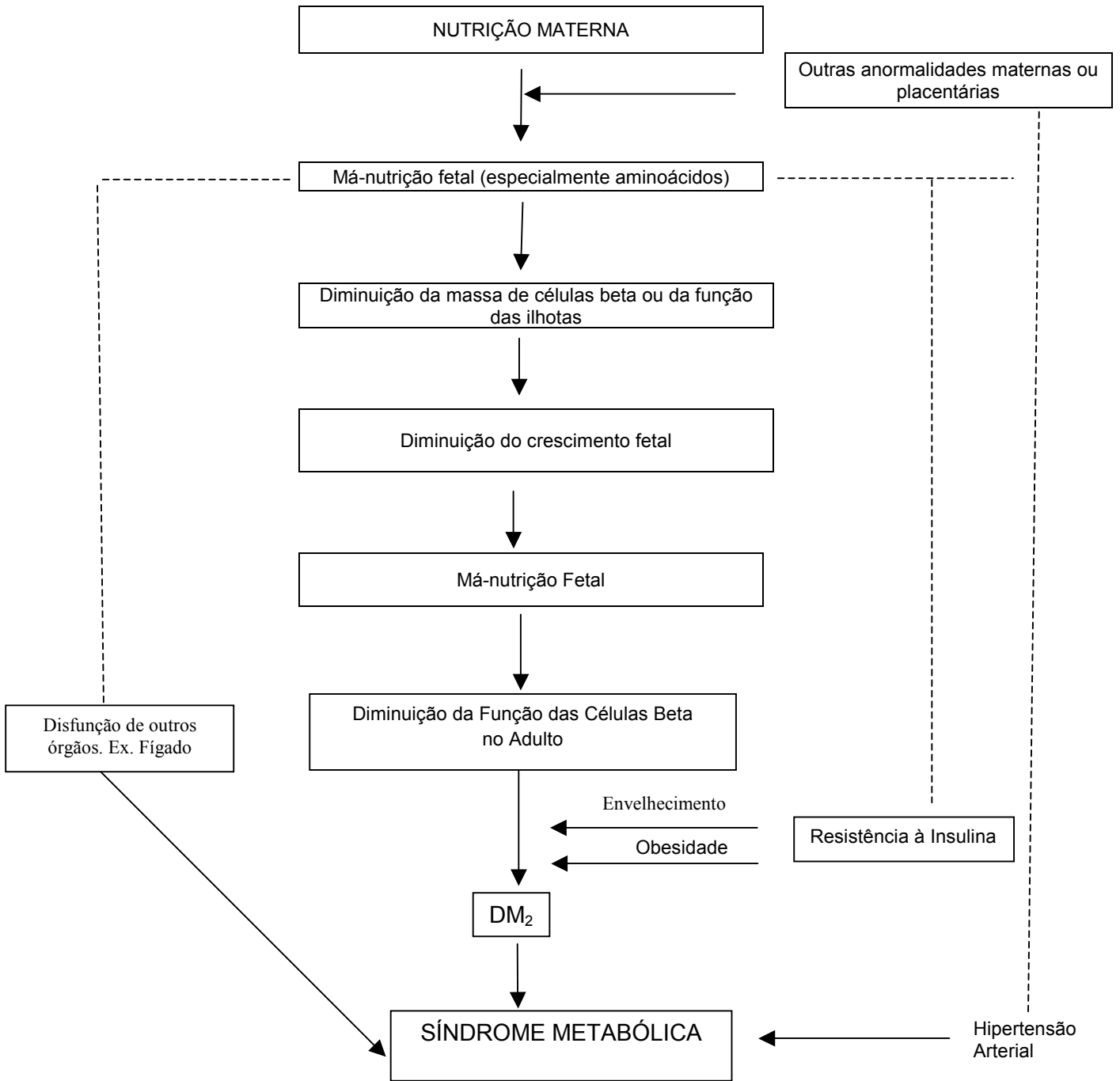
Esse incremento quase exponencial é incompatível com um fator apenas genético, apontando para a forte influência do meio ambiente.

Outro argumento sobre o fator do meio ambiente foram os estudos realizados por **Hales et al.**<sup>65</sup>, em 1991, demonstrando a importância do meio intra-uterino durante o desenvolvimento fetal. Adaptações metabólicas realizadas pelo feto normalmente influenciavam o crescimento intra-uterino, podendo levar, no futuro, a um índice elevado de intolerância à glicose e a diabetes mellitus tipo 2 e estar associadas à presença de Síndrome Metabólica definida pela OMS da seguinte forma: presença de intolerância a

---

glicose ou DM 2, resistência a insulina e mais dois componentes entre os seguintes – hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL diminuído, obesidade central e micro-albuminúria (**Alberti e Zimmet**<sup>75</sup>, 1998), conforme figura 3.1.

Fig. 3.1 - RELAÇÃO ENTRE HIPÓTESE DO *THRIFTY PHENOTYPE*, DM<sub>2</sub> E SÍNDROME METABÓLICA





---

---

Tais alterações incluiriam capacidade reduzida de secreção de insulina e resistência à sua ação, o que, combinados aos efeitos da obesidade, envelhecimento e sedentarismo, levaria ao desencadeamento do DM tipo 2.

O achado inicial que permitiu a formulação da teoria do fenótipo poupador foi um estudo epidemiológico realizado em Hertfordshire, por **Hales** e **Barker**<sup>76</sup> (2001) o qual revelou importante correlação entre baixo peso ao nascimento e futura aparição de DM tipo 2.

A relação má-nutrição fetal e resistência à insulina foi confirmada por outros autores em diferentes populações<sup>77-80</sup>.

Para os indivíduos que permanecessem magros a secreção de insulina compensaria o aumento da resistência. Já nos que passassem a usufruir de alimentação excessiva como crianças, adolescentes e adultos, com o aparecimento da obesidade ocorreria ampla possibilidade de desencadeamento de DM tipo 2.

Estudos realizados na Finlândia mostraram que crianças nascidas com baixo peso para a idade gestacional apresentavam um índice de crescimento diminuído na tenra infância, porém a partir dos sete anos a tendência se invertia – com aceleração do crescimento e rápido ganho ponderal (**Forsén et al.**<sup>81</sup>, 2000; **Eriksson et al.**<sup>82</sup>, 2006).

Alguns estudos mostraram-se discordantes sobre baixo peso ao nascer e desenvolvimento posterior de diabetes. Na Holanda houve um período de fome intensa entre novembro de 1944 e maio de 1945 (**Ravelli et al.**<sup>83</sup>, 1998). As crianças nascidas nessa época e que logo após passaram a receber uma nutrição adequada apresentavam, no teste de sobrecarga glicídica, valores de glicemia, pró-insulina e insulina duas horas após a ingestão superiores aos dos controles. Em contrapartida, crianças nascidas em Leningrado entre 1941

---

---

e 1945 (**Eriksson et al.**<sup>84</sup>, 2002) numa população já previamente exposta à fome e cuja nutrição continuou inadequada após o nascimento, não apresentavam essas características.

Há fortes evidências para a associação entre a desnutrição *in útero* e alterações metabólicas. De **Rooij et al.**<sup>85</sup>, em 2006, realizaram um teste de tolerância à glicose venosa com 15 amostras entre menos 30 e mais 180 minutos após a administração da dose de 0,5 g/kg de peso em amostra de 94 homens e mulheres do Dutch Famine Birth Cohort. Foi utilizado o índice de disposição, derivado como o produto da sensibilidade à insulina, e a primeira fase da resposta insulínica à infusão da glicose como medida da atividade da célula beta ajustada para a resistência à insulina. Os resultados demonstraram que a tolerância à glicose estava alterada nas pessoas expostas a fome em relação a um grupo controle, principalmente no grupo exposto durante o período médio da gestação. O grupo exposto no início da gestação também possuía menor índice de disposição, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. A conclusão é de que a alteração na tolerância à glicose das pessoas expostas a fome no período médio da gestação é mediada por um defeito na secreção de insulina.

**De Rooij et al.**<sup>86</sup>, em 2006, realizaram um teste oral de tolerância à glicose em 702 homens e mulheres aos 50 anos de idade e em 699 homens e mulheres aos 58 anos de idade que estiveram expostos a fome no período pré-natal entre 1944 e 1945. Os valores da glicemia de 120 minutos eram mais elevados nos expostos a fome (diferença de 7,2 mg%). O nível de insulina também era mais elevado. Os autores procuram explicar esses achados através de vários mecanismos: experiências em animais indicam que a subnutrição durante a gestação afeta o desenvolvimento do pâncreas, com

---

---

diminuição da função da célula beta e secreção deficiente de insulina. Em contraste, evidências em humanos apontam no sentido de aumento da resistência à insulina, atuando como o mediador da exposição a fome na tolerância à glicose, principalmente em âmbito muscular.

Outro mecanismo que poderia explicar a associação entre a exposição pré-natal a fome e a posterior intolerância à glicose envolveria o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Ovelhas e cobaias submetidos a desnutrição no final da gestação deram luz a fetos nos quais a função desse eixo era alterada na vida adulta (**Rooij et al.** <sup>87</sup>, 2006).

Em seres humanos, baixo peso ao nascer é associado a concentrações basais elevadas de cortisol e a resposta aumentada do córtex adrenal a ACTH na idade adulta.

A hipótese da alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal não pôde ser confirmada num estudo realizado pelos mesmos autores em 120 pessoas expostas a fome no final da gestação, 100 durante a metade e 62 no início (**Silverman et al.** <sup>88</sup>, 1995). A elevação do cortisol após uma provocação de estresse foi semelhante à dos controles. Entretanto, os próprios autores reconhecem os limites do protocolo – incapacidade de suscitar uma resposta intensa. Poderíamos postular que essa elevação se deu apenas no período intra-uterino, deixando marcas para o futuro.

Torna-se aparente que a adaptação à má-nutrição fetal preserva vantagem seletiva para órgãos vitais e também adaptações metabólicas seletivas para a sobrevivência pós-parto. Assim, a má-nutrição materna estabeleceria para o feto um indicador de prognóstico do meio ambiente nutricional para sobrevivência pós-natal. Essas adaptações tornam-se danosas apenas quando ocorre abundância de nutrientes e sobrevém a

---

---

obesidade. Alterações metabólicas importantes seriam o aumento da gliconeogênese hepática, lipólise aumentada do tecido adiposo visceral e resistência à insulina.

Outra revisão a respeito do Fenótipo poupador e DM2 foi realizada por **Lindsay e Bennett**<sup>73</sup>, em 2001, que nos seus estudos com os índios Pima, demonstraram que filhos de mães com diabetes gestacional apresentavam maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 por volta dos 30 anos de idade. Concluíram que um meio intra-uterino anormal leva a uma expressão precoce do diabetes, já que nesses índios 10 a 15% dos novos casos são de filhos de mães com diabetes gestacional. Forma-se assim um ciclo vicioso, em que o aparecimento precoce de diabetes leva a um aumento da frequência de diabetes gestacional, que por sua vez levará, no futuro, a um aumento da prevalência de DM tipo 2.

**Silverman et al.**<sup>88</sup>, em 1995, constataram que fetos expostos a níveis elevados de insulina no líquido amniótico apresentavam maior risco de desenvolver DM.

**Freinkel**<sup>89</sup>, em 1980, relatou que o DM estava presente em uma frequência oito vezes maior nas mães de pacientes com diabetes gestacional do que nas dos que apresentavam metabolismo normal. A prevalência era igual quando os pais dos pacientes eram levados em consideração.

O conceito básico da hipótese do fenótipo poupador é de que a exposição precoce a situações ambientais adversas, como, por exemplo, na vida intra-uterina, não se limita ao tempo da referida exposição. Fatores-chaves no desenvolvimento provocariam alterações nos processos fisiológicos, levando as conseqüências de longo prazo, a chamada programação ambiental.

---

---

**White**<sup>90</sup>, em 1960, já observava, na década de 1960, alta prevalência da tolerância anormal à glicose em filhos de mães diabéticas, o que também era observado por **Pedersen**<sup>91</sup> (1954). Porém, em uma série de excelentes trabalhos, **Freinkel**<sup>92</sup> (1986) chamava a atenção para várias anormalidades causadas pelo meio uterino, ressaltando alterações no metabolismo da glicose e aminoácidos que poderiam, no futuro, alterar o metabolismo global e levar a doença – a chamada teratogênese por substrato – de órgãos, antropométrica, neuroendócrina e metabólica.

Posteriormente, **Pettitt et al.**<sup>93-95</sup> demonstraram que nos índios Pima obesidade e DM2 eram mais prevalentes em descendentes de mães que desenvolviam diabetes gestacional, sugerindo que essas alterações eram decorrentes do meio intra-uterino. Curiosamente, **Pettitt et al.**<sup>93-95</sup> também observaram que a amamentação nos primeiros dois meses de vida estava associada a menor risco de desenvolvimento de DM2 numa população de índios Pima. Esse efeito protetor da amamentação já havia sido observado no que concerne à obesidade infantil.

Apesar de todos os dados favoráveis, a teoria do fenótipo poupador é contestada por alguns autores. **Hattersley et al.**<sup>96</sup>, em 1998, postulam que os fatores intra-uterinos não seriam associados ao meio ambiente fetal e sim a uma conexão genética entre baixo peso ao nascer e futuro desenvolvimento de diabetes. Pacientes com MODY 2 (defeito na glucoquinase) apresentam baixo peso ao nascer e desenvolvem diabetes posteriormente.

Como a insulina é o maior promotor do crescimento *in utero*, qualquer condição que afeta a secreção ou a ação da insulina pode interferir no crescimento. A recente descoberta de vários genes relacionados ao DM2 poderá esclarecer melhor essa discussão.

---

---

Os autores propõem que as alterações no peso ao nascer refletem modificações na secreção fetal de insulina que são influenciadas diretamente pelo genótipo fetal e, indiretamente, através da hiperglicemia materna, pelo genótipo da mãe. Essa observação sugere que a variação no crescimento fetal poderia ser usada na avaliação do papel dos genes que modificam ou a secreção ou a ação da insulina.

Os estudos nos índios Pima demonstraram que tanto um alto como um baixo peso ao nascer estão associados a maior risco de posterior desenvolvimento de DM2 (**Lindsay et al.**<sup>97</sup>, 2000). É possível que essas populações com baixo peso ao nascer apresentem condições melhores para sobrevivência *in utero*, com características genéticas relacionadas ao metabolismo que mais tarde permitiriam a eclosão de diabetes. Assim, as teorias do genótipo e fenótipo poupadores não seriam excludentes.

**Lindsay et al.**<sup>97</sup>, em 2000, relatam um estudo demonstrando que nos índios Pima o baixo peso ao nascer estava mais relacionado à presença de diabetes no pai. Essa associação levou-os a considerar se um “*imprinting*” genômico (expressão diferencial do gene dependente do genitor de origem) poderia fazer a ligação entre baixo peso ao nascer e diabetes mellitus.

O papel desempenhado pelos genes e meio ambiente na associação baixo peso ao nascer e enfermidades e eclosão posterior de enfermidades ainda não está totalmente delineado. Estudos em gêmeos apresentam resultados divergentes. **Poulsen et al.**<sup>98</sup>, em 1997, demonstraram, que em gêmeos univitelinos, o menor possui mais chance de desenvolver diabetes. Já **Baird et al.**<sup>99</sup>, em 2001, não encontraram essa relação.

A importância de se levar consideração a hipótese do fenótipo poupador é de que tenhamos que intervir nos primórdios da vida para evitar a

---

---

eclosão de várias enfermidades – desde a nutrição materna pré-gravidez, durante a gravidez e imediatamente após o nascimento.

Como a resistência à insulina poderia favorecer a sobrevivência em meio a carência de alimento? Nesse caso haveria dificuldade de penetração de glicose nos tecidos insulino-dependentes – músculo, adipócito e fígado. A glicose disponível iria para cérebro, hemácias, medula renal e adrenal. Para nutrir os outros tecidos, haveria a utilização de ácidos graxos provenientes da lipólise aumentada pela resistência à insulina.

A glicose seria fornecida pelo glicerol advindo da lipólise e dos aminoácidos provenientes dos músculos através da gliconeogênese. O período de sobrevivência dependeria então da quantidade de aminoácidos disponível.

**Innes et al.**<sup>100</sup>, em 2002, relataram que mulheres nascidas com peso abaixo de 2.000g apresentam maior possibilidade de desenvolver diabetes gestacional (OR de 2,16). Essa relação peso ao nascer e diabetes gestacional era caracterizada por uma curva em forma de U, pois nas nascidas com peso acima de 4.000 g o OR era de 1,53.

**Bonney et al.**<sup>101</sup>, em 2005, encontraram maior prevalência de síndrome metabólica, caracterizada pela presença de intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixo nível de colesterol HDL, hipertensão arterial e obesidade abdominal, em crianças nascidas com peso aumentado para a idade gestacional, correlacionando não somente com o diabetes gestacional, como também com o grau de obesidade materna independentemente de outros fatores. Concluem que com o aumento da prevalência da obesidade ocorre um ciclo de obesidade e resistência à insulina perpetuando os indesejáveis parâmetros metabólicos.

---

---

**Bonney et al.**<sup>101</sup>, em 2005, estudaram uma coorte longitudinal de criança de 6 a 11 anos que nasceram grandes para a idade gestacional (GIG) ou com parâmetros normais. Os GIG nascidos de mães com DG apresentavam um risco maior de desenvolver síndrome metabólica, o que só havia sido demonstrado nos índios Pima. Curiosamente, foi também constatado que os que nasceram de mães sem DG, porém obesos também apresentavam maior risco de desenvolver síndrome metabólica. Dado o aumento de frequência da obesidade, o ciclo de obesidade e a resistência à insulina podem afetar futuras gerações.

**Barker et al.**<sup>102</sup>, em 2002, estudando uma coorte de Helsinque composta de 13.517 homens e mulheres nascidos entre 1924 e 1944 cujo peso e tamanho ao nascer durante a infância foram registrados, concluem que a combinação de baixo peso ao nascer e durante os dois primeiros anos de vida seguidos de acelerado ganho ponderal entre 3 e 11 anos predizia a alta incidência cumulativa de DM2, concluindo que a enfermidade pode se originar por fenômenos biológicos – a plasticidade de desenvolvimento e o crescimento compensatório. As alterações da nutrição em animais fêmeas grávidas produzem alterações na fisiologia no metabolismo do feto. A chamada plasticidade fenotípica permite que um genótipo possa dar origem a uma diferente gama de estados fisiológicos e metabólicos em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento, permitindo a produção de fenótipos mais adequados para diferentes situações. Por outro lado, a nutrição inadequada durante a gravidez por ingesta ou suprimento fetal deficientes estabeleceria o caminho para o desenvolvimento de um crescimento compensatório comprovadamente deletério em animais, por uma série de prováveis mecanismos. Um deles seria de que o acelerado ritmo de



---

---

divisão celular nessa fase provocaria um encurtamento dos telômeros, acelerando a morte celular e a degradação dos órgãos.

**Silverman et al.**<sup>103</sup>, em 1998, estudaram mulheres com diabetes gestacional e pré-gestacional de diferentes etnias entre 1977 e 1983. A função da célula beta foi avaliada pela dosagem de insulina no líquido amniótico entre 32 e 38 semanas de gestação. Avaliação neuropsicológica revelou relação entre alteração no metabolismo materno e deficiência na capacidade intelectual e desenvolvimento psicomotor. Apesar de a macrossomia observada pelos filhos de mães diabéticas ao nascimento ter regredido no primeiro ano de vida, houve recorrência da obesidade na infância. Ao redor de 14 a 17 anos, o índice de massa corpórea era de  $24,6 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$  nesses pacientes *versus*  $20,9 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$  nos controles. A obesidade observada na adolescência estava correlacionada com o sexo, o peso da mãe e a concentração de insulina no líquido amniótico. A presença de IGT foi detectada em 36% dos filhos de mães diabéticas e correlacionada com a concentração de insulina no líquido amniótico. Concluíram que o excesso de insulina no líquido amniótico prediz a futura eclosão da obesidade e IGT na adolescência. Curiosamente, apesar de pacientes com DG serem geralmente obesas, as com diabetes pré-gestacional não o são. Como a presença de tolerância a glicose alterada e à obesidade foi semelhante nos dois grupos, o meio uterino estaria associado a futuros distúrbios metabólicos.

**Phillips**<sup>104</sup>, em 1998, agrupou os fatores que poderiam influenciar a modificação das características genéticas em um meio intra-uterino adverso. Em camundongos alimentados com dieta pobre em proteínas, a resposta de secreção de insulina a estímulo com glicose estava permanentemente afetada. Crianças malnutridas na infância apresentavam uma permanente

---

---

redução da resposta insulínica à ingestão de glicose.

Infantes nascidos com retardo de crescimento apresentam um número de células beta e secreção de insulina reduzidos. Em homens jovens, com idade de 26 anos, a secreção de insulina avaliada pelo teste intravenoso de tolerância à glicose estava diminuída nos que apresentaram uma elevada relação entre o peso da placenta e do feto ao nascimento.

Tal índice seria o resultado de uma subnutrição intra-uterina. Essa situação poderia também afetar o crescimento e a diferença de tecidos insulino-sensíveis.

Experiências em um modelo de ratos demonstraram que a subnutrição intra-uterina alterava permanentemente a estrutura da função hepática, desequilibrando a produção em relação à utilização de glicose por esse órgão. Em relação ao músculo, a alteração parece ser funcional e não anatômica. A redução na secreção de insulina poderia modificar os níveis de outros hormônios que alterariam a disponibilidade de nutrientes, a distribuição de fluxo sanguíneo, o ritmo e o padrão de crescimento fetal.

Em camundongos, retardo de crescimento fetal induzido por dexametasona leva a aumento permanente da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com aumento das concentrações circulantes de cortisol.

**Phillips**<sup>104</sup>, em 1998, mediu os níveis de cortisol em 370 homens participantes do estudo de Hertfordshire. Homens com baixo peso ao nascer apresentavam concentrações plasmáticas de cortisol mais elevadas, caindo progressivamente de 408 mMol/l entre os que pesavam menos ou igual a 2,27 kg ao nascer para 309 mMol/l nos que pesavam igual ou mais que 4,08 kg. As concentrações mais altas de cortisol eram associadas a maior pressão sistólica e a maior nível de glicemia de jejum e duas horas pós-sobrecarga.

---

---

Esses resultados sugerem que a programação intra-uterina do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal poderia mediar a associação entre peso baixo ao nascer e DM2 na vida adulta.

A teoria do estresse interferindo em várias funções de uma maneira estocástica é defendida em um excelente trabalho recém-publicado por **Chrousos** e **Kino**<sup>105</sup>, em 2007. Eles chamam a atenção para a multiplicidade de receptores para cortisol (16 já conhecidos) mediando diferentes respostas, sem necessariamente estarem sujeitos a um controle de retroalimentação. Assim, a intolerância à glicose dos expostos a fome durante a vida intra-uterina pode ser resultante de vários mecanismos.

Uma observação interessante é a de que a movimentação do feto durante a vida intra-uterina poderia influenciar a presença de macrossomia em mães com diabetes gestacional. **Zisser et al.**<sup>106</sup>, em 2006, estudaram o movimento fetal em 46 pacientes com DG e relataram uma diferença no peso entre os fetos ativos e os menos ativos – 37% × 62% do percentual médio de peso ao nascer. Acresça-se a esse resultado o fato de que somente 42% dos fetos de mães com DG apresentavam macrossomia. A ausência dessa anormalidade pelos outros 58% poderia ser atribuída à movimentação do feto, o que foi denominado *The Fidgety Fetus Hypothesis*.

**Al Salmi et al.**<sup>107</sup>, em 2008, num estudo envolvendo 4.502 pessoas, constataram uma correlação inversa entre peso ao nascer e glicemia de jejum e pós-prandial e hemoglobina glicada. Concluem, que num país com bom sistema de saúde, indivíduos com baixo peso ao nascer estavam mais predispostos a uma desregulação glicêmica na vida adulta, independentemente do índice de massa corpórea ou de qualquer outro fator.

**Adair e Prentice**<sup>108</sup>, em 2004, chamam a atenção para as quatro

---

fases em que a nutrição inadequada poderia deixar sua marca nos processos metabólicos: uma fase da evolução caracterizada por freqüentes períodos de fome, favorecendo aqueles a quem **Neel**<sup>60</sup>, em 1962, denominou portadores de genótipo poupador; uma segunda fase entre gerações em que, devido a condições inadequadas, as mulheres não desenvolvessem todo o seu potencial de crescimento, colocando uma restrição uterina ao feto em seu desenvolvimento; uma terceira fase com interferência para a nutrição do feto no útero; e uma quarta fase pós-natal. Qualquer uma dessas três últimas fases poderia criar as condições para o que **Hales e Barker**<sup>76</sup>, em 2001, denominaram “fenótipo poupador”, em que os sistemas endócrino e metabólico eram ajustados para o escasso suprimento de substrato, não conseguindo se adaptar posteriormente para a exposição a excesso de nutrientes. Mães pequenas devido a nutrição escassa dariam luz a fetos pequenos, e seriam necessárias várias gerações com nutrição adequada para romper esse ciclo vicioso.

Os autores descrevem uma curva de crescimento de crianças nascidas na área rural de Gâmbia. Ao nascer, o peso e a altura são menores que a média nacional. Crescem rapidamente quando o aleitamento materno é adequado e mostram uma desaceleração acentuada posteriormente, enfatizando a importância dos fatores de estresse pós-natal no desenvolvimento das crianças.

O peso por si só teria uma importância relativa: **Yajnik**<sup>109</sup>, em 2004, demonstrou que fetos indianos pequenos tinham diminuição de massa muscular esquelética, mas não da gordura corporal. Por outro lado, adultos indianos com excesso nutricional apresentavam adiposidade central, porém proporcionalmente com uma menor massa muscular esquelética.

---

**Ozanne e Hales**<sup>110</sup> (1998) relembra os trabalhos de **Cahill Jr**<sup>111</sup> (1976) descrevendo que, após um jejum prolongado, o cérebro pode utilizar beta-hidroxibutirato e ácidos graxos como fonte de energia, em vez de glicose, poupando o músculo de apresentar uma proteólise maciça com a finalidade de produzir substrato para a gliconeogênese. **Reaven**<sup>112</sup> (2002) postulava que no DM2 poderia haver uma dissociação entre a ação antiproteolítica da insulina no músculo e sua capacidade de utilização de glicose por esse tecido. A resistência a essa última ação levaria a um hiperinsulinismo que pouparia a massa muscular esquelética necessária para a sobrevivência.

**Clausen et al.**<sup>113</sup>, em 2008, avaliaram a presença de diabetes e/ou pré-diabetes na fase adulta por meio de testes de tolerância à glicose em 597 indivíduos predominantemente caucasóides com idades entre 18 e 27 anos, de acordo com o metabolismo materno durante a gravidez. Foram divididos em quatro grupos: a) mães com diabetes gestacional; b) história familiar de diabetes tipo 2; c) mães com diabetes tipo 1; d) grupo controle de mães com metabolismo normal e sem história familiar de diabetes mellitus.

A prevalência de pré-diabetes e diabetes tipo 2 foi maior nos filhos de mães pertencentes aos grupos a, b e c do que no grupo controle d, com frequências de 22, 12, 11 e 4%, respectivamente. Concluem que o meio uterino hiperglicêmico parece estar envolvido na patogenia do pré-diabetes/diabetes tipo 2 na vida adulta.

**Dabelea et al.**<sup>114</sup>, em 2008, estudaram a exposição *in útero* a diabetes e obesidade maternas em 79 jovens com DM2 e 190 controles com idades variando entre 10 e 22 anos. Concluíram que ambas as condições estão associadas ao desenvolvimento de DM2 nos jovens ( $p < 0,0001$  para ambas

---

---

as condições). Concluem também que são necessários esforços preventivos desde antes da gravidez para prevenir o aparecimento de DM2 em jovens.

Poderiam a infecção e a inflamação por ela desencadeada estar associadas ao advento de resistência à insulina, obesidade e, em consequência, DM2? <sup>114</sup>.

A descoberta de que o receptor *Toll-like* 4 pode ser estimulado por (Tsukumo *et al.*<sup>115</sup>, 2007) lipopolissacarídeos de bactérias, mas também por ácidos graxos, conecta processos inflamatórios e metabólicos. Animais com uma mutação nesse receptor (Poggi *et al.*<sup>116</sup>, 2007) ficam protegidos de desenvolver obesidade com uma dieta rica em gorduras e também de apresentar resistência à insulina induzida por ácidos graxos saturados. Reyna *et al.*<sup>117</sup>, em 2008, demonstraram expressão e sinalização anormais do receptor *Toll-like* 4 em músculo de obesos e pacientes com DM2, possivelmente associadas a elevação dos ácidos graxos livres, e concluem que essa alteração poderia contribuir para a patogênese da resistência à insulina em seres humanos. Haveria relação entre os surtos de infecção e o advento de DM2?

O desenvolvimento dos conceitos na área da epigenética parecem demonstrar não haver nenhuma contradição entre as hipóteses de genótipo e fenótipo poupador (*Thrifty genotype* e *Thrifty phenotype*) no acentuado incremento na prevalência mundial do Diabetes Mellitus tipo 2.

### 3H3. *Non thrifty genotype* - (genótipo não-poupador)

Se aceitarmos a teoria do genótipo poupador, fica evidente que uma parte da população possui o genótipo não-poupador. Qual seria então a razão

---

de essa população não apresentar esse mecanismo poupador de energia? As hipóteses mais plausíveis são a da perda desse mecanismo através da deriva genética (pouco provável) ou de que essas populações não fossem expostas durante muitos séculos a fome e desnutrição devido a bom suplemento alimentar. Uma hipótese interessante é a descrita por **Allen e Cheer**<sup>66</sup> (1996), em 1996, referente a uma relação com a presença da intolerância à lactose. Populações que habitavam latitudes afastadas do equador não tinham fácil acesso a caça. Assim, desenvolviam a agricultura e o pastoreio. Utilizavam então o leite para fornecimento de vitamina D e cálcio (baixa exposição à luz solar) e como fonte importante e contínua de suprimento glicídico e protéico. Desse modo, após o desmame, continuavam a utilizar leite, o que manteria ativado o gene da lactase. Ao contrário, populações com mais acesso a caça não utilizavam leite, e o nível de atividade da lactase era baixo. Apesar de a hipótese ser atraente e da constatação de baixa atividade da enzima em populações atuais que no passado apresentavam o estilo de vida de caçadores de grupo, uma associação absoluta com a eclosão de DM2 não pôde ser demonstrada.

#### 3H4. *Unthrifty allele* - (alelo não poupador)

Outra probabilidade é a existência de alelo não-poupador tal como descrito por **Ruiz-Narváez**<sup>29</sup>, em 2005, com a variante *Ala 12* do gene *PPAR*, que, comparado aos portadores do padrão *Pro 12*, apresenta atividade diminuída no receptor de insulina, menor índice de massa corporal e maior sensibilidade à ação da insulina. Tal gene seria então um protetor contra o desenvolvimento do DM2, podendo ter aparecido na população no período

---

---

entre 27.000 e 42.000 anos atrás.

A teoria do “genótipo não-poupador” não está ainda devidamente esclarecida, mas é importante para saber por que indivíduos nesse grupo genético não desenvolvem a doença, mesmo com a adoção de dieta e estilo de vida associados à sua eclosão.

### 3H5. Mudanças na alimentação ao longo da evolução humana

A nutrição desempenha um papel importante no risco do desenvolvimento de diversas doenças e tem sofrido mudanças significativas durante os diferentes estágios da evolução humana (**Lieberman**<sup>118</sup>, 2003). Na era Paleozóica, os povos caçadores-coletores utilizavam 65% da alimentação de origem vegetal e 35% de origem animal. Frutas, raízes e legumes eram os principais alimentos, além dos obtidos com a caça e a pesca. As carnes dos animais selvagens geralmente possuíam um baixo conteúdo de gordura. A ingestão de fibras chegava a 100 g por dia. Algumas avaliações sobre gasto energético sugerem que, na moderna civilização sedentária, esse dispêndio corresponde a 50 a 65% do gasto daquela época.

No período Neolítico, o desenvolvimento da agricultura e da criação de animais criou uma revolução na dieta. Houve um aumento na ingestão de carboidratos obtidos a partir da colheita de arroz, trigo e tubérculos como batata e mandioca. Os grãos passaram a contribuir com 40 a 90% do total calórico diário, e a ingestão de gordura era baixa, com uma alta porcentagem de gordura poliinsaturada. A alimentação dos pastores apresentava uma alta concentração de proteína e gordura, porém essa população era relativamente



pequena em relação à dos agricultores.

A dieta moderna modificou totalmente esse padrão alimentar, com aumento de ingestão de carne de animais de criação, com suprimento de alimentação garantido e fortificação de alimentos, o que, associado ao sedentarismo, criou as condições para a eclosão da obesidade e do diabetes.

Outro fato relativo à alimentação foi a frequência pelo gosto doce. Segundo o antropólogo **Abrams**<sup>119</sup>, em 1987, isso seria uma vantagem para o homem primitivo, pois evitava a ingestão de alimentos amargos que poderiam conter substâncias tóxicas.

---

---

## 4. AMOSTRAS POPULACIONAIS E MÉTODOS

### 4.1. Desenho do Estudo e Critérios de Inclusão

Trata-se de um estudo transversal em que doadores de sangue saudáveis e pacientes com DM tipo 2 acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro foram classificados pelos examinadores de acordo com a cor da pele e outras características físicas como euro-brasileiros (EB) (caucasóides) e afro-brasileiros (AB) (mulatos claros ou escuros e negros). Todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho com o número 79/99, em 13 de janeiro de 2000 (**Palatnik et al.**<sup>120</sup>, 2002) (Anexos nº 1 e 2).

O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) e de intolerância à glicose (IGT) foi baseado no critério da Organização Mundial da Saúde (OMS). As pessoas foram inicialmente submetidas a rastreamento para DM através de determinação de glicemia capilar em jejum (GCJ). Participantes com GCJ  $\geq$  126 mg% foram considerados diabéticos. Todos os indivíduos com GCJ entre 100 e 126 mg% e um em cada seis pessoas consideradas negativas (GC abaixo de 100 mg%) foram submetidos a um teste de tolerância oral à glicose, com ingestão de 75 g de dextrosol. Os níveis de glicemia capilar eram medidos após duas horas da ingestão. Indivíduos com glicemia capilar após duas horas acima de 200 mg% foram considerados diabéticos. Os com glicemia entre 140 e 199 mg% eram classificados como intolerantes à glicose, e os abaixo de 140 mg% eram considerados não-diabéticos. Indivíduos com

---

---

características clínicas sugestivas de DM tipo 1 e/ou com idade abaixo de 30 anos foram excluídos desse estudo, assim como as gestantes.

Foi efetuada uma coleta de 10 ml de sangue total, com subsequente extração de DNA dos leucócitos dos doadores e pacientes pelo método de coluna de vidro. O comprimento das unidades repetitivas e seu polimorfismo foram analisados pela amplificação proporcionada pela reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de eletroforese em gel de poliacrilamida. Os padrões de DNA foram observados sob luz ultravioleta após coloração por brometo etídio.

#### 4.2. Testes Genéticos

Os *primers* (tempos de reação e condições de eletroforese para cada loco hipervariável) utilizados foram similares aos descritos previamente por **Zago et al.**<sup>121</sup> (1996) e **Silva et al.**<sup>122</sup> (1999). O número variável de *tandem repeats* (VNTR) ou minissatélites estudados foram:

- *APOB* - Apolipoproteína B, pertence às lipoproteínas de baixa densidade (LDL).
- *DIS80* - Gene polimórfico encontrado em fragmentos de tumores e sangue periférico de portadores de neuroblastoma.
- *D4S43* - Localizado na porção mais distal do braço curto do cromossomo 4, é utilizado como marcador da doença de Huntington, entre outras doenças.

Os STR ou microssatélites examinados foram:

- *F13A1* - Gene do fator de coagulação XIII, A1, polipeptídeo humano.
- *vW-I* - Gene do fator de von Willebrand, doença de von Willebrand. Essa doença apresenta diminuição ou ausência da proteína de vW, o

---

---

que ocasiona transtornos da hemostasia.

Foram também estudados pelos métodos sorológicos habituais os antígenos ABO, RH e DUFFY. As frequências alélicas para quatro dos locos hipervariáveis (*D1S80*, *APOB*, *D4S43* e *vW-1*) foram obtidas a partir de: (1) negros africanos do Congo e de Camarões; (2) ameríndios – cinco populações das regiões amazônicas e do Brasil Central; (3) europeus – pessoas de origem européia de Ribeirão Preto. Estas últimas frequências gênicas foram utilizadas no lugar dos correspondentes às das populações européias atuais, porque foram obtidos a partir de estudos realizados com a mesma metodologia, iguais reagentes e equipamentos também usados para analisar as populações anteriormente citadas nas fontes **Baruzzi e Franco**<sup>123</sup> (1981), **Bloch**<sup>124</sup> (1993). Além do mais, inexistente uma base de dados europeus suficientemente grande para o loco *D4S43*. Os europeus constituem um grupo muito heterogêneo, e, por isso, é difícil obter uma amostra representativa daqueles que migraram para o Brasil. As pessoas de origem européia de Ribeirão Preto podem também ser consideradas população parental das pessoas miscigenadas da cidade do Rio de Janeiro, relacionada sob os pontos de vista geográfico, histórico e étnico.

Outros autores também utilizaram dados regionais ou nacionais **Williams et al.**<sup>125</sup>, 1992, para o grupo miscigenado da comunidade indígena do rio Gila da comunidade indígena do Arizona (primariamente originada da tribo Pima e de outros grupos norte-americanos). Eles consideram população parental nativa americana os índios Pima que moram na mesma região. Entretanto, essa metodologia introduz um erro que pode conduzir a subestimativa do nível de mistura não-européia. Foi, porém considerada a melhor das alternativas a nosso dispor. As frequências alélicas de *F13A1*

---

---

foram obtidas por **Silva et al.**<sup>122</sup> (1999) .

As freqüências de alelos das populações parentais para os locos *ABO*, *RH* e *FY* foram facilmente coletadas e obtidas de diversas fontes, como por exemplo: europeus: *RH* Porto-Portugal; *ABO* Lisboa-Portugal; (**Mourant et al.**<sup>126</sup>, 1976) *FY* várias regiões de Portugal (**Swart e Pribilla**<sup>57</sup>, 1985) africanos: *ABO* freqüência genética média de Senegal, Nigéria, Congo e Angola; *RH* freqüências médias desses países e também de Uganda; *FY* freqüências médias da Nigéria, Angola, Zaire, Uganda, Tanzânia e África do Sul, estimadas a partir de dados citados por **Roychoudhury e Nei**<sup>127</sup>, em 1976, ameríndios *ABO* citados por **Bortolini et al.**<sup>128</sup> (1995) , *RH* e *FY* de **Salzano e Callegary-Jacques**<sup>129</sup> (1988).

A mistura de genes foi estimada utilizando-se o método de identidade gênica (**Chakraborty**<sup>130</sup>, em 1986) através do programa ADMIX 3.

---

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características das Amostras Populacionais

A amostra foi constituída de 124 pacientes com DM2, dos quais 76 EB e 48 AB, com média de idade de, respectivamente,  $56,9 \pm 10,5$  anos e  $53,8 \pm 12,2$  anos, bem como 149 doadores de sangue selecionados ao acaso: 81 EB e 69 AB, com média de idade de, respectivamente,  $35,6 \pm 11,5$  anos e  $36,5 \pm 9,9$  anos. A renda mensal média era similar ( $p \geq 0,10$ ) entre os doadores e os pacientes (aproximadamente 3,7 vezes o salário mínimo). As características dos indivíduos estudados estão apresentadas nas Tabelas 5.1 a 5.8.

A Tabela 5.9 apresenta a prevalência de alelos dos doadores de sangue e as frequências correspondentes de suas populações parentais. O número médio de alelos por locos dos genes *VNTR/STR* foi de 13,3, variando de 8,5 (*vW-I*) até 19,0 (*DI S80*). O número médio de alelos por locos dos genes de grupos sanguíneos foi de 3,7. Para RH, sete haplótipos foram estimados; para o sistema DUFFY, três alelos e para o sistema ABO, foram estimados três alelos. O número médio de alelos (*VNTR/STR*) por amostra populacional variou de 12,6 nos doadores de sangue EBs a cada 14,0 nos ABs. As frequências de genótipos se ajustam ao equilíbrio de Hardy-Weinberg.

As estimativas dos componentes de mistura étnica da população são obtidas exclusivamente a partir da amostra populacional de doadores de sangue. Dessa forma, pretende-se evitar interferências com possíveis genes de doença. Exemplificando, se uma doença, como o DM tipo2 é mais prevalente em população de origem africana, como acontece nos EUA, e um gene de grupos sanguíneos, por exemplo, o alelo *Fy* (grupo sanguíneo Duffy), é também mais freqüente em população africana, ele tenderá a estar

---

---

associado com a doença ainda que não exista ligação com o locus causador da mesma.

Com base nesses dados, os componentes de mistura étnica (%) estimados nos doadores de sangue euro-brasileiros foram: europeu  $66,8 \pm 0,5$ , africano  $21,1 \pm 0,5$  e indígena  $12,1 \pm 0,5$ . As estimativas nos doadores afro-brasileiros foram as seguintes: europeu  $39,1 \pm 5,1$ ; africano  $48,6 \pm 3,5$  e indígena  $12,4 \pm 5,5$ . As diferenças entre os doadores de sangue euro e afro-brasileiros em relação aos componentes europeus ( $p < 0,0001$ ) e africanos ( $p < 0,0001$ ) foram altamente significativas, porém foram similares em relação ao componente indígena ( $p = 0,96$ ) (Ver também Tabela 5.10).

Em relação aos pacientes, os componentes de mistura étnica para os EBs foram: 1) europeu  $69,6 \pm 0,6$ ; 2) africano  $16,6 \pm 0,5$ ; e 3) indígena  $13,9 \pm 0,6$ . Para os ABs, os resultados foram os seguintes: 1) europeu  $8,6 \pm 7,1$ ; 2) africano  $75,5 \pm 6,9$ ; e 3) indígena  $15,9 \pm 7,1$ . Diferenças importantes também foram identificadas entre os pacientes EBs e ABs em relação aos componentes europeu ( $p < 0,0001$ ) e Africano ( $p < 0,0001$ ), sem diferença no componente indígena ( $p = 0,71$ ) (Ver também Tabela 5.10).

Estimamos um coeficiente de correlação significativo entre os valores do componente indígena e a prevalência de DM2 no conjunto de amostras populacionais da Tabela 6.1 ( $r$  de Spearman = 0,77 intervalo de confiança de 95% oscilando de 0,21 a 0,95 — bicaudal;  $p = 0,0159$ ).

Tabela 5.1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES E DOADORES DE SANGUE POR SEXO.

Sexo	Doador	Paciente
Masculino	136	57
Feminino	16	69
Total	152	126

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES E DOADORES DE SANGUE POR COR.

Cor	Doador	Paciente
Leuco	82	78
Faio	49	19
Preto	21	29
Total	152	126

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.



Tabela 5.3 – PARTICIPAÇÃO DOS PACIENTES POR MÉDIA DE IDADE.

	TOTAL	MÉDIA DE IDADE
DOADOR	152	36,02
PACIENTE	126	55,76

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.4 - Distribuição de doadores de sangue e pacientes de acordo com cor da pele, ancestralidade, com marcadores de grupos sanguíneos, VNTR e STR.

COR DA PELE	PACIENTES DM2	DOADORES DE SANGUE
Leucodermo	73	80
Faiodermo	19	48
Melanodermo	29	21
TOTAL	121	149

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Leucodermo = branco / Faiodermo = mulato claro e escuro / Melanodermo = preto

Tabela 5.5 - Distribuição de doadores de sangue e pacientes de acordo com ancestralidade, com marcadores de grupos sanguíneos, VNTR e STR.

ANCESTRALIDADE	PACIENTES DM2	DOADORES DE SANGUE
Euro-brasileiro	73	80
Afro-brasileiro	48	69
TOTAL	121	149

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Euro-brasileiro = pessoa de pele clara pertencente a população com mistura étnica, com genes prevalentes de origem européia.

Afro-brasileiro = pessoa de pele escura pertencente a população com mistura étnica, com genes prevalentes de origem africana.

Tabela 5.6 – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES E DOADORES DE SANGUE NO SISTEMA ABO.

SISTEMA ABO	DOADOR	PACIENTE
A1	39	28
Aint.	2	2
A2	9	11
A2Hw	-	1
B	28	19
A1B	4	2
A2B	-	3
0	69	57
n	151	123

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.7 – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES E DOADORES DE SANGUE NO SISTEMA DUFFY.

SISTEMA DUFFY	DOADOR	PACIENTE
Fy (a+b-)	32	37
Fy (a-b+)	55	37
Fy (a+b+)	27	27
Fy (a-b-)	37	22
n	151	123

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.8 – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES E DOADORES DE SANGUE NO SISTEMA Rh.

SISTEMA Rh	DOADOR	PACIENTE
CcDee	54	34
ccDee	26	19
ccDEe	21	10
CCDee	18	22
ccdee	14	15
CcDEe	13	16
ccDEE	3	1
CcDEE	1	1
CCDEe	1	2
Ccdee	-	2
CCDEE	-	1
n	151	123

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.9 – Frequência de alelos do polimorfismos dos VNTR-STR e grupos sanguíneos em diferentes populações.

<i>Loco</i>	<i>Alelo</i>	<b>Parental Africana</b>	<b>Parental Ameríndia</b>	<b>Parental Européia</b>	<b>Doadores de sangue afro-brasileiros</b>	<b>Doadores de sangue euro-brasileiros</b>
<b>D4S43</b>	1	0,581		0,133	0,346	0,284
	2	0,250	0,562	0,071	0,169	0,173
	3	0,015				0,006
	4		0,003			
	6	0,110		0,051	0,074	0,049
	7	0,007	0,154	0,408	0,235	0,259
	8	0,007			0,015	0,006
	9			0,051	0,007	
	10		0,017	0,082	0,037	0,043
	11	0,022	0,192	0,143	0,066	0,105
	12	0,007		0,020	0,029	0,031
	13			0,020	0,007	0,012
	14		0,014	0,010	0,007	0,006
	15					0,006
	16		0,048		0,007	0,006
	17		0,010	0,010		0,012
	<b>D1S80</b>	16	0,008			
17		0,032				
18		0,024			0,140	0,216
19				0,010	0,007	0,012
20		0,032		0,060	0,029	0,031
21		0,195		0,020	0,110	0,049
22		0,105		0,050	0,051	0,043
23		0,032			0,015	0,006
24		0,161		0,350	0,243	0,302
25		0,056	0,013	0,050	0,074	0,031
26	0,016	0,013	0,030	0,015	0,025	

Cont./...

Tabela 5.9 – Frequência de alelos do polimorfismo dos VNTR-STR e grupos sanguíneos em diferentes populações.

Loco	Alelo	Parental Africana	Parental Ameríndia	Parental Européia	Doadores de sangue afro-brasileiros	Doadores de sangue euro-brasileiros
	27	0,032	0,026		0,029	0,006
	28	0,097	0,115	0,080	0,074	0,074
	29	0,016	0,013	0,060	0,074	0,068
	30		0,051		0,022	0,043
	31	0,008	0,166	0,050	0,037	0,019
	32		0,013		0,007	
	33			0,010	0,007	
	34	0,178	0,013	0,020	0,044	0,043
	35	0,008				
	36		0,013		0,007	0,019
	37		0,025			0,006
	39		0,013			
	40		0,013		0,007	
	41		0,013			0,006
	52				0,007	
<b>APOB</b>	21	0,015			0,007	
	24	0,022			0,007	
	25	0,007				
	28	0,015			0,007	
	29	0,029			0,015	
	30	0,066	0,038	0,070	0,022	0,093
	31				0,007	0,006
	32	0,037	0,162	0,090	0,051	0,074
	33	0,007			0,007	
	34	0,132	0,574	0,170	0,162	0,235
	35				0,015	0,012

Cont./...

Tabela 5.9 – Frequência de alelos do polimorfismo dos VNTR-STR e grupos sanguíneos em diferentes populações.

Loco	Alelo	Parental Africana	Parental Ameríndia	Parental Européia	Doadores de sangue afro-brasileiros	Doadores de sangue euro-brasileiros
	36	0,163	0,149	0,400	0,265	0,321
	37	0,007				
	38	0,059	0,013	0,070	0,051	0,062
	40	0,051		0,030	0,015	0,031
	42	0,141		0,010	0,066	0,012
	44	0,103		0,030	0,051	
	46	0,081	0,025	0,040	0,118	0,080
	47	0,007				
	48	0,029	0,013	0,090	0,103	0,074
	50	0,015			0,007	
	52	0,007			0,007	
	54		0,013			
	56	0,007			0,015	
	64		0,013			
<b>VW-I</b>	1			0,010		
	5	0,216	0,013	0,100	0,169	0,139
	6	0,336	0,187	0,570	0,493	0,481
	7	0,142		0,030	0,044	0,019
	8	0,015		0,020	0,007	0,013
	9	0,119	0,325	0,060	0,051	0,101
	10	0,090	0,287	0,100	0,125	0,139
	11	0,082	0,175	0,100	0,081	0,108
	12		0,013	0,010	0,022	0,013
	13				0,007	

Cont./...

Tabela 5.9 – Frequência de alelos do polimorfismos dos VNTR-STR e grupos sanguíneos em diferentes populações.

Loco	Alelo	Parental Africana	Parental Ameríndia	Parental Européia	Doadores de sangue afro-brasileiros	Doadores de sangue euro-brasileiros
<b>F13A1</b>	1	0,032	0,128	0,041	0,082	0,049
	2	0,167	0,282	0,071	0,164	0,093
	3	0,436	0,038	0,204	0,343	0,247
	4			0,020		
	5	0,071	0,538	0,276	0,172	0,253
	6	0,111	0,013	0,306	0,149	0,265
	8	0,013			0,030	0,025
	11			0,010		
	12	0,008		0,020		0,006
	13	0,024			0,022	0,006
	14			0,010	0,022	0,019
	15	0,048		0,031	0,015	0,012
	16			0,010		0,019
	17					0,006
<b>RH</b>	<i>CDE</i>	0,001	0,055	0,001	0,012	0,012
	<i>CDe</i>	0,059	0,571	0,413	0,281	0,390
	<i>Cde</i>	0,023		0,004		
	<i>cDE</i>	0,049	0,340	0,113	0,131	0,131
	<i>cDe</i>	0,690	0,025	0,057	0,341	0,098
	<i>cdE</i>		0,001	0,005		
	<i>cde</i>	0,178	0,008	0,408	0,235	0,370
<b>ABO</b>	<i>p</i>	0,181	0,001	0,293	0,200	0,192
	<i>q</i>	0,160	0,001	0,057	0,107	0,118
	<i>r</i>	0,659	0,998	0,650	0,693	0,690
<b>FY</b>	<i>Fya</i>	0,016	0,691	0,333	0,136	0,294
	<i>Fyb</i>	0,007	0,308	0,570	0,251	0,387
	<i>Fy</i>	0,977	0,001	0,097	0,613	0,319

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ, 1997/2000.

Tabela 5.10 - Diferenças étnicas do grau de mistura gênica de populações do Rio de Janeiro.

	<b>Euro-brasileiros</b>		<b>Afro-brasileiros</b>
<b>Amostra Populacional/Componente de mistura gênica</b>	<b>Valor do componente (%)</b>	<b>Intervalo de Confiança (IC) 95%</b>	<b>Valor do componente (%)</b>
<i>Doadores de sangue</i>			<i>Doadores de sangue</i>
Europeu	66,80	56,76– 77,24	39,10
Africano	21,10	12,13– 29,87	48,60
Indígena	12,10	4,92-19,08	12,40
<i>Pacientes (DM 2)</i>			<i>Pacientes (DM 2)</i>
Europeu	69,60	59,70-80,30	8,60
Africano	16,60	8,55-25,45	75,50
Indígena	13,90	6,20-21,8	15,90

Fonte: Os valores dos componentes foram tirados de Palatnik *et al.* **Human Biology**. 2002; 74:533-4.

As porcentagens de mistura gênica européia e africana dos doadores de sangue e

pacientes afro-brasileiros caem fora do IC 95% das respectivas porcentagens correspondentes aos euro-brasileiros.

As porcentagens de mistura gênica indígena dos doadores de sangue e pacientes afro-brasileiros caem dentro do IC 95% das respectivas porcentagens correspondentes aos euro-brasileiros.



---

---

## 6. DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que há alto grau de miscigenação em nossa população, o que pode ser observado tanto no grupo de pacientes com DM2 quanto em doadores saudáveis. O fluxo intergênico de Portugal pode ser estimado com base nos grupos sanguíneos DUFFY, já que o marcador *Fy* (a-b-) é um excelente marcador africano. Esse fenótipo foi observado nas províncias de Alentejo, Ribatejo, Estremadura e Costa Douro (**Swart e Pribilla**<sup>57</sup>, 1985). A população parental européia (principalmente portuguesa) usada no presente estudo exibe uma elevada frequência do alelo *Fy* nulo quando comparada à da população européia, em geral – 0,032 [média ponderada ( $p < 0,001$ )]. Desse modo, é sugestivo que parte dos genes africanos fosse introduzida nos euro-brasileiros diretamente pelos portugueses.

Mesmo com uma miscigenação importante, foram encontradas diferenças significativas nos componentes europeu e africano em nossa população, tanto no grupo de pacientes com DM2 quanto no grupo controle. Entretanto, a contribuição do componente indígena foi semelhante entre os grupos étnicos. É altamente provável que portugueses que migraram para o Brasil já apresentassem algum grau de miscigenação com africanos (**Swart e Pribilla**<sup>57</sup>, 1985).

Como a imigração de europeus e africanos para as Américas é relativamente recente, resolvemos considerar fatores que poderiam associar ameríndios e DM2.

Quando se compara o grau de mistura gênica de diversas populações americanas em relação à prevalência de DM2 e IG (Tabela 6.1), é possível observar que a porcentagem do componente europeu de negros não-

---

---

hispanicos e a mistura africana de brancos não-hispanicos são médias ponderadas para os EUA estimadas por **Parra et al.**<sup>131</sup>, em 1998. A prevalência de DM2 e IG nas amostras brasileiras está dentro da categoria de prevalência moderada (3 a 10%) estabelecida segundo os critérios de **King e Rewers**<sup>17</sup>, em 1993. Isso poderia ser devido ao fato de que suas constituições étnicas são também intermediárias e não diferem no *status* socioeconômico. O valor da prevalência de DM2 de afro-brasileiros cai dentro do intervalo de confiança de 95% de euro-brasileiros; a prevalência de IGT de afro-brasileiros também cai dentro do intervalo de confiança de 95% de euro-brasileiros e vice-versa. Estimamos um coeficiente de correlação significativo entre os valores do componente indígena e a prevalência de DM2 no conjunto de amostras populacionais da Tabela 6.1 (“*r*” de Spearman = 0,77, intervalo de confiança de 95% oscilando de 0,21 a 0,95,  $p = 0,0159$ ). Além disso, **Chakraborty e Weiss**<sup>132</sup>, em 1986, obtiveram uma correlação significativa entre prevalência de DM2 e ancestrais indígenas de algumas populações de EUA, quatro delas indígenas, três de amostras de homens mexicano-americanos, três de amostras de mulheres mexicano-americanas de San Antonio, Texas, uma do mesmo subgrupo do condado de Star e uma de caucasianos não-hispanicos de San Antonio ( $\tau$  de Kendall,  $p = 0,00001$ ).

No que concerne aos americanos de origem hispanica, existe uma diferença na prevalência da doença entre grupos (**Flegal et al.**<sup>133</sup>, 1991). Cubanos residentes nos Estados Unidos apresentam uma prevalência inferior quando comparados ao dos porto-riquenhos e mexicanos, embora o componente indígena da mistura seja semelhante. Tal diferença poderia estar relacionada a vários fatores – ambiental, comportamental, genético, nível socioeconômico ou o seu conjunto. A população cubana que possui um nível mais elevado de renda e de educação é a que apresenta a menor prevalência. Quando o componente cubano é excluído, o coeficiente de correlação é o seguinte: Spearman  $r_s = 0,86$  (intervalo de confiança de 95%, 0,40-0,07 bicaudal  $p = 0,0061$ ).

Tabela 6.1 – Componentes ancestrais da mistura gênica em populações americanas e as respectivas prevalências de Diabetes Mellitus Tipo 2 e tolerância a glicose alterada (IGT).

População	Referência	Estimativa de mistura gênica (%)			Média das prevalências (%) (intervalo de confiança de 95%)	
		Européia	Africana	Indígena	Diabetes Mellitus Tipo 2	Tolerância a glicose diminuída
<i>Portorriquenhos/EUA</i>	1	45,0	36,9	18,1	14,3(11,3-17,3) <sup>a</sup>	18,3(11,9-24,8) <sup>a</sup>
<i>Mexicanos americanos</i>	1	61,2	7,8	31,0	14,3(11,6-16,9) <sup>a</sup>	19,0(13,3-24,8) <sup>a</sup>
<i>Cubanos nos EUA</i>	1	62,2	19,8	18,0	5,9(3,9-7,9) <sup>a</sup>	15,3(9,6-21,0) <sup>a</sup>
<i>Euro-Brasileiros</i>	2	66,8	21,1	12,1	7,6(6,4-8,9) <sup>b</sup>	9,3(7,9-10,8) <sup>b</sup>
<i>Afro-Brasileiros</i>	2	39,1	48,6	12,4	7,3(4,9-10,4) <sup>b</sup>	9,5(6,7-12,7) <sup>b</sup>
<i>Negros não hispânicos, EUA</i>	3	16,4*	83,6	0,0**	10,1(7,9-12,2) <sup>a</sup>	15,6(7,5-23,6) <sup>a</sup>
<i>Branco não hispânicos, EUA</i>	3,4	99,2	0,8*	0,0	5,9(5,3-6,5) <sup>a</sup>	16,1(14,6-17,6) <sup>a</sup>
<i>Pima-Papago, AZ, EUA, homens</i>	5	0,1	0,0	99,9	47,6(44,2-54,6) <sup>a</sup>	11,7(8,4-15,3) <sup>c</sup>
<i>Pima-Papago, AZ, EUA, mulheres</i>	5	0,1	0,0	99,9	48,9(47,1-55,1) <sup>a</sup>	17,2(14,1-20,4) <sup>c</sup>

Fonte: Palatnik M, da Silva Júnior WA, Estalote AC, de Oliveira JE, Milech A, Zago MA. Ethnicity and type 2 diabetes in Rio de Janeiro, Brazil, with a review of the prevalence of the disease in Amerindians. *Hum Biol.* 2002; 74(4):533-44.

Nota: Referência para as estimativas de mistura gênica. 1. Hanis *et al.* (1991) marcadores utilizados: 6 grupos sanguíneos, 10 enzimas e hemácias e três sistemas de proteínas séricas; 2. Palatnik M, da Silva Júnior WA, Estalote AC, de Oliveira JE, Milech A, Zago MA. Ethnicity and type 2 diabetes in Rio de Janeiro, Brazil, with a review of the prevalence of the disease in Amerindians. *Hum Biol.* 2002; 74(4):533-44. 3. Parra *et al.* (1998) – marcadores utilizados - 10 alelos autossômicos específicos de populações (PSAs) e quatro haplo-grupos de 4mtDNA; 4. Chakraborty e Weiss (1986); 5. Williams *et al.* (1992) – marcadores empregados 23 alelos ou haplotipo para Gm, Km e seis sistemas de grupos sanguíneos: as frequências gênicas foram estimados para ambos os sexos.

\*média ponderada.

\*\*haplogrupos para mtDNA (A,B,C e D) foram detectados em quatro indivíduos > 1.000 African Americans.

<sup>a</sup>. Indivíduos entre 45 e 74 anos de idade. Prevalência comparada a de diabéticos previamente diagnosticado, baseados em história médica auto-referida. Informações sobre porto-riquenhos e cubanos nos Estados Unidos obtidos pela Avaliação de Saúde e Nutrição dos Hispânicos 1982-1984; prevalência comparada intolerância e glicose, como determinado pelo teste oral de tolerância a glicose, segundo critério da Organização Mundial de Saúde (OMS). Inquérito sobre Avaliação de Saúde e Nutrição dos Hispânicos 1982 – 1984 e segundo Inquérito Nacional sobre Avaliação de Saúde e Nutrição 1976 – 1980 todos conduzidos nos Estados Unidos (Flegal *et al.*, 1991).

<sup>b</sup>. Indivíduos entre 30 – 69 anos de idade previamente diagnosticados como diabéticos e/ou com glicemia capilar acima de 11.1 mmol/l foram considerados diabéticos; intolerância a glicose foi diagnosticado por critérios da Organização Mundial da Saúde. Deferença entre brancos e não brancos não foram estatisticamente significativo (Oliveira, 1996).

<sup>c</sup>. indivíduos entre 30 – 64 anos de idade ajustado por prevalência de idade (King e Rewers, 1993).

---

---

**Hanis et al.**<sup>134</sup>, em 1991, analisaram, através de marcadores genéticos, a porcentagem de participação dos ameríndios na composição dos genes dos hispano-americanos: mexicanos, porto-riquenhos e cubanos. A elevada prevalência desses genes permite predizer uma igualmente elevada prevalência de DM2.

**Shai et al.**<sup>135</sup>, em 2007, realizaram um estudo prospectivo numa coorte do “*Nurses Health Study*” compreendendo mulheres previamente saudáveis, durante o período 1980–2000. Dentre 1.294.799 pessoas/anos de acompanhamento, 3.884 tornaram-se diabéticas. Após correção para o IMC, o risco relativo para a doença era de 2,26 para as asiáticas, 1,86 para as hispânicas e 1,34 para as africanas, quando comparadas às brancas. A obesidade era o principal fator associado a esse achado. Alteração no estilo de vida poderia prevenir a eclosão do DM2 nessas populações mais suscetíveis.

Os estudos dos grupos sanguíneos eritrocitários em amostras aleatórias de doadores de sangue moradores do Rio de Janeiro permitiram a descrição, tanto em afro-brasileiros como em euro-brasileiros, de variantes genéticas do sistema de grupos sanguíneos ABO, freqüentes em populações africanas. Diferenças geográficas foram significantes pois na variante  $A_3B$ , por exemplo, foi possível observar um predomínio de doadores nascidos no Nordeste brasileiro (Sergipe, Pernambuco, Maranhão). Do ponto de vista evolutivo a provável ação do fluxo gênico foi aparente pela similar prevalência em ambos os grupos étnicos das variantes  $A_{int.}$ ,  $A_3B$ ,  $A_2BH^w$  e  $A_2\uparrow BH^w$ <sup>7</sup>.

As amostras populacionais de doadores de sangue do Rio de Janeiro, descritas por **Palatnik** e **Schull**<sup>136</sup>, em 1986, somente se ajustam ao equilíbrio de Hardy-Weinberg quando se postula um alelo atípico B (“forte”)

---

---

junto aos genes A<sub>1</sub>, A<sub>int</sub>, A<sub>2</sub>, B (“normal”) e O do sistema ABO. Este gene atípico é responsável pelo 37% da frequência gênica tanto em afro-brasileiro quanto em euro-brasileiros. Esse elevado valor indica a extensa miscigenação que teve desenvolvimento no país, também sugerido pelas similares frequências de outro marcador genético africano, o gene A<sub>int</sub><sup>7</sup>.

**Weiss et al.**<sup>137</sup>, em 1984, chamam a atenção para o que denominamos a “Síndrome do Novo Mundo”, caracterizada pela ocorrência, em populações indígenas das Américas, após a puberdade, de alto índice de obesidade, litíase biliar por cálculos de colesterol e diabetes tipo 2.

Tal achado foi despertado pelo enorme prevalência de DM2 nos índios Pima, com uma incidência 19 vezes maior que na população caucasiana de Rochester (**Knowler et al.**<sup>138</sup>, 1978).

No início do século e até a Segunda Guerra Mundial, a prevalência de DM2 era muito baixa na população indígena dos EUA. O grande aumento após esse período em várias populações indígenas vivendo em diferentes localidades sugere que só o meio ambiente seria incapaz de explicar tal padrão, sendo necessário evocar uma base genética. **Brosseau et al.**<sup>139</sup> (1979) e **Drevets**<sup>140</sup> (1965) compararam a prevalência de DM2 em indígenas “puros” e “miscigenados”. Os com hereditariedade “pura” apresentavam uma prevalência três a cinco vezes maior do que os “miscigenados”.

Quanto à obesidade, fotografias de indígenas no início do século XX mostravam pessoas esbeltas. Em contraste, atualmente a prevalência da obesidade é alarmante.

Apesar de a obesidade por si só ser um fator de resistência à ação da insulina, no DM2 existe uma resistência relevante, independentemente da obesidade.

---

---

A elevada incidência de litíase biliar por cálculos de colesterol principalmente em mulheres indígenas também era pouco descrita no início do século, com acentuado aumento após a Segunda Guerra Mundial. Apesar da pobreza dos cuidados médicos daquele período, contrastando com os modernos.

Na revisão realizada por **Weiss et al.**<sup>141</sup>, em 1984, há uma correlação importante entre a presença de litíase biliar e DM2.

Nos índios Pima, famosos pela alta prevalência de DM2, a presença de litíase biliar assintomática nas mulheres acima de 65 anos de idade atinge 90% da população<sup>141</sup>. As características dos cálculos diferem bastante dos encontrados por **Friedman et al.**<sup>142</sup>, em 1966, em caucasóides no estudo de Framingham (23% de pigmentos e 71% mistos ou indeterminados), enquanto na Síndrome do Novo Mundo os cálculos são praticamente somente de colesterol (**Sampliner et al.**<sup>143</sup>, 1970). A patogênese de litíase é ainda objeto de especulação.

Um aspecto importante é a síndrome do Novo Mundo ser equiparada à síndrome metabólica (**Reaven**<sup>144</sup>, 2004), caracterizada por obesidade, hipertensão arterial, intolerância à glicose e dislipidemia, resultando em doença cardiovascular. Outrossim, a associação entre DM2, litíase biliar e obesidade é incomum em outras populações. Por exemplo, litíase é altamente prevalente no norte da Europa, como na Polônia, mas DM2 não é. Chineses e japoneses, que provavelmente estão ancestralmente associados aos ameríndios, possuem tendência a apresentar o padrão de ocidentalização – mais bem denominado Síndrome Metabólica.

Quadro 3.3 - Comparação entre a Síndrome do Novo Mundo e a Síndrome Metabólica.

Síndrome do Novo Mundo	Caracterizada pela presença em indígenas da América do Norte de alta prevalência de obesidade litíase biliar e DM2	Weiss KM, Ferrel RE Hanis GI. <sup>137</sup> <i>Yearb Phys Anthropol. 1984</i>
Síndrome Metabólica	Caracterizada pela obesidade, hipertensão arterial, intolerância a glicose e dislipidemia	Reaven G <sup>144</sup> <i>Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;</i> 33(2):283-303.

**Weiss et al.**<sup>137</sup>, em 1984, procuram explicar os achados da presença da síndrome do Novo Mundo, pelo menos no que concerne aos ameríndios da parte norte do continente, relacionando-os a aspectos genéticos da evolução. As condições locais para rápida modificação dos genes estavam presentes na evolução biológica de caçadores em grupos pequenos, populações que atravessavam um processo em “gargalo de garrafa”, favorecendo a deriva gênica e o efeito da propagação e as condições de um clima ártico, com disponibilidade alimentar descontínua, por vezes extremamente adverso, e uma substancial dificuldade de sobrevivência.

Qual o tipo de gene vantajoso naquela época e deletério atualmente? O raciocínio aponta no sentido de modificações da fisiologia da função hepática e metabolismo dos lipídios associados a alteração na secreção de insulina.

A hipótese de o genótipo poupador estar associado à síndrome do Novo Mundo é plausível.

Um gene poupador poderia ser associado a um gene ou genes comuns aos ancestrais de todos os ameríndios na época em que eram caçadores grupais. Esses genes facilitariam a estocagem de gordura, permitindo, por

---

---

exemplo, que a mulher se tornasse fértil e nutrisse os filhos em períodos de escassez alimentar. O que teria mudado após a Segunda Guerra Mundial para a eclosão da Síndrome do Novo Mundo? Dois fatores são apontados: aumento da ingestão calórica e de gorduras saturadas. Entretanto, diferentemente da síndrome metabólica, a obesidade por si só não seria responsável pelo aumento da prevalência de diabetes e litíase nos ameríndios.

Estudos genéticos serão necessários para a elucidação específica da existência ou não da Síndrome do Novo Mundo.

E quanto aos ameríndios da América do Sul? (Tabela 6.2)

Não há estudos sobre os indígenas do continente sul-americano relacionados à Síndrome do Novo Mundo.

O diabetes mellitus estava presente em indígenas mais adaptados a dietas urbanas estando quase totalmente ausente naqueles que ingeriam dieta tradicional.

**Vieira-Filho et al.**<sup>145</sup> (1983) **Vieira-Filho**<sup>146</sup> (1996) quase não observaram diabetes durante suas primeiras visitas aos xavantes. Treze anos após, com a mudança de estilo de vida, houve aumento da presença de obesidade, e várias pessoas já estavam em tratamento para diabetes.

Em estudo realizado com indígenas lanomâmis em 1993, **Bloch et al.**<sup>124</sup> notaram uma correlação inversa entre glicemia capilar e obesidade abdominal. A glicemia média era mais elevada nas mulheres – (107,5 mg%) do que nos homens (92,8 mg%). Essas glicemias geralmente não eram obtidas em jejum, e sim em diversos períodos pós-alimentação.

Ao ser aferida duas horas após a alimentação, três dos 55 indígenas estudados apresentaram valores superior a 140 mg%, caracterizando um



---

---

estado de intolerância à glicose.

Um indivíduo, na época, já apresentava glicemia acima de 200 mg%, caracterizando a presença de diabetes mellitus.

Em relação aos indígenas chilenos Mapuche, **Larenas et al.**<sup>147</sup> (1985) descreveram uma prevalência de 1% em 1985. Em 2001, provavelmente em consequência da mudança do estilo de vida, a prevalência aumentou para 4,1%, segundo **Pérez-Bravo et al.**<sup>148</sup> (2001).

No entanto, segundo **Santos et al.**,<sup>149</sup> (2001) nos indígenas Aymara, apesar do aumento da massa corporal, não houve variação da prevalência de 1,5% de 1970 para 2001.

Apesar das evidências de que ameríndios colombianos que viviam em áreas rurais apresentavam uma relação evolutiva com os Pima e Mapuche, a prevalência de IGT é baixa e a de DM2, nula (**Briceño et al.**<sup>150</sup>, 1996).

Entre os Parkatejê,<sup>151\*</sup> a prevalência de IGT, IFG e DM2 é de 1,1%, muito baixa quando comparada à dos ameríndios canadenses e americanos\*

---

<sup>151\*</sup> (Tavares – comunicação pessoal, 2001).

Tabela 6.2 – Diabetes Mellitus em algumas populações indígenas brasileiras e Sul Americanas.

População	Família ou tronco lingüístico	Região	Teste diagnóstico	Diabetes	Referência Bibliográfica
Suruí	Tupi	Pará	GJ, <sup>a</sup> 2hrGPP <sup>abn</sup>	Não	Vieira Filho (1975)
Gaviões	Jê		2hr GPP <sup>abn</sup>	Não	Vieira Filho (1975)
Xikrin, Caiapó	Jê		GJ <sup>a</sup>	Não	Vieira Filho (1975)
Caripuna	Tupi	Amapá	GJ <sup>a</sup>	Sim	Vieira Filho <i>et al.</i> (1977)
Palicures	Aruak		GJ <sup>a</sup>	Sim	Vieira Filho (1977)
Xavante	Jê	Mata Grosso	HbA1c <sup>c</sup>	Não	Vieira Filho <i>et al.</i> (1983)
Bororo	Língua isolada	Mato Grosso	HbA1c <sup>c</sup>	Sim	Vieira Filho <i>et al.</i> (1984)
Xavante	Jê	Mato Grosso	ND <sup>d</sup>	Sim	Vieira Filho (1996)
Vários Grupos	Não classificados e Jê	Mato Grosso	1hrGPP <sup>c</sup>	Não	Franco <i>et al.</i> (1985)
Não Classificados	Não classificados	Mato Grosso	1hr GPP <sup>f</sup>	Sim	Franco (1986)
Vários Grupos	Tupi, Aruak, Karib, Jê, Língua Isolada	Mato Grosso	1hr PPG <sup>e</sup>	Não	Baruzzi e Franco (1981)
Yanomama	Chibcha	Roraima	2 hr GPP <sup>g</sup>	Não	Bloch <i>et al.</i> (1993)
Mapuche	Araucano	Sul do Chile	TOTG <sup>h</sup>	Sim	Perez-Bravo <i>et al.</i> (2001)
Aymara	Aymara	Norte do Chile	TOTG <sup>h</sup>	Sim	Santos <i>et al.</i> (2001)
Vários Grupos	Arhuaco, Arzario, Kogui, Wayuu	Colômbia Rural	TOTG <sup>h</sup>	Não	Briceño <i>et al.</i> (1996)
Parkatejê	Jê	Pará	2hr GPP <sup>i</sup>	Sim	Tavares <i>et al.</i> Comunicação Pessoal, em 2001

Fonte:

Vieira-Filho JPB. Análise das glicemias dos índios das aldeias Suruí, Gaviões e Xikrin. Rev Assoc Med Bras. 1975; 21:252-5.  
 Vieira-Filho JPB. O diabetes mellitus e as glicemias de jejum dos índios Caripuna e Palikur. Rev Assoc Med Bras. 1977;23:175-8.  
 Vieira-Filho JPB; Russo EMK; Novo NF. A hemoglobina glicosilada (HbA1) dos índios Xavantes. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1983; 27:153-5. Vieira-Filho JPB; Russo EMK; Juliano Y. A hemoglobina glicosilada (HbA1) dos índios Bororo. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1984; 28:87-90. Vieira-Filho JPB Emergência do diabetes melito tipo II entre os Xavantes. Rev Assoc Med Bras. 1996; 42:61-2. Franco LJ; Baruzzi RG; Marcovito LF. Glucose tolerance among non-accultured brazilian indians with high cassava intake diet. Delivery of Health Care for Diabetics in Developing Countries Bulletin. 1985; 6(2):14-16. Franco LJ. Glucose tolerance in tribal societies – Our experience with Brazilian Indians. Delivery of Health Care for Diabetics in Developing Countries Bulletin. 1986; 7(2):15-17. Bloch KV et al. Glicemia capilar e algumas medidas antropométrica em um grupo yanomani. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1993; 37(2):90-5. Pérez-Bravo F et al. Prevalence of type 2 diabetes and obesity in rural mapuche population from Chile. Nutrition. 2001; 17(3):236-8. Santos JL et al. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the aymara natives from Chile. Nutrition. 2001; 17(4):305-9. Briceño I et al. Lack of diabetes in rural Colombian Ameríndias. Diabetes Care. 1996; 19(8):900-1.

<sup>a</sup> glicemia de jejum; <sup>abn</sup> glicemia pós-prandial duas horas após sobrecarga oral de 100gramas de glicose;

<sup>abn</sup> nível de hemoglobina glicada; <sup>ad</sup> não especificada; <sup>ae</sup> glicemia plasmática pós-prandial um hora após sobrecarga oral com 100 gramas de glicose; <sup>af</sup> glicemia plasmática pós-prandial uma hora após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose;

<sup>ag</sup> glicemia capilar duas horas pós-prandial; <sup>ah</sup> teste de tolerância oral a glicose com sobrecarga de 75 gramas de glicose;

<sup>ai</sup> glicemia duas horas após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose anidra.

GJ – Glicemia de Jejum GPP – Glicemia Pós-Prandial OGTT – Teste Oral de Tolerância Glicose ND – Não especificada

Os ameríndios constituem do ponto de vista da História, a população mais antiga do continente, já que os europeus e africanos estão presentes apenas nos últimos 500 anos. É importante frisar que os indígenas foram, dentre as diferentes etnias, os mais afetados pelas mudanças nos hábitos de vida ocorridos nos últimos séculos, principalmente no século XX. Dados epidemiológicos mundiais revelam que, dentre os diferentes grupamentos étnicos mundiais, as populações indígenas são as que mais rapidamente apresentaram aumento na prevalência de DM2. Tal fato já foi demonstrado, entre outros, nos índios Pima, nos EUA, e nos habitantes de Nauru. Por analogia, poderíamos esperar que o mesmo ocorresse com os indígenas da América do Sul, o que seria catastrófico, dos pontos de vista social e econômico. É, pois, fundamental que políticas públicas de modificação de estilo de vida sejam implementadas, para evitar uma epidemia de DM2, com todas as suas conseqüências, em nosso continente.

---

<sup>151\*</sup> (Tavares – comunicação pessoal, 2001).

## 7. CONCLUSÕES

- 1) Os resultados da amostra de doadores de sangue confirmam o elevado grau de miscigenação racial, tanto na amostra populacional de euro-brasileiros quanto na de afro-brasileiros. Esse fato permite sugerir uma explicação para a similaridade da prevalência da doença em ambos os grupos étnicos do Rio de Janeiro e para a diferença de prevalência entre afro-americanos e caucasianos de origem europeia dos EUA. As diferenças entre doadores de sangue EB e AB em relação ao componente europeu ( $p < 0,0001$ ) e ao componente africano ( $p < 0,0001$ ) foram altamente significantes.
  
- 2) Nos pacientes diabéticos os valores dos componentes da mistura étnica foram as seguintes: EB europeu  $69,6 \pm 0,6$  e africano  $16,6 \pm 0,5$  e AB europeu  $8,6 \pm 7,1$  e africano  $75,5 \pm 6,9$ . As diferenças entre os componentes mencionados foram altamente significantes: tanto para EB ( $p < 0,0001$ ) quanto para AB ( $p < 0,0001$ ).
  
- 3) Nota-se uma importante porcentagem de genes relacionados à população ameríndia. Estudos epidemiológicos mundiais demonstram que as populações indígenas são as mais sujeitas a desenvolver DM2 em face das modificações do estilo de vida ocorridas no último século.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES**

1. Progresso significativo está sendo obtido na procura de gens relacionados com DM2. É possível salientar que a epigenética parece oferecer a explicação mais plausível para o acentuado incremento na prevalência do DM2, unindo fatores genéticos e ambientais.
2. Diante das evidências, são necessárias ações urgentes, em termos de Saúde Pública, para impedir que o DM2, no Brasil, atinja proporções de epidemia.

---

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. “Dia Mundial do Diabetes”, Resolução 61/225 de 20 de dezembro de 2006, aprovada pela Assembléia Geral da Organização das Nações Unidas (ONU).
2. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Geneva. WHO/ NCD/ NCS/ 99.2. 66p.
3. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992; 15(11):1509-16.
4. Oliveira JE, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio de Janeiro. *Diabetes Care*. 1996; 19(6):663-6.
5. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998; 21(4):518-24.

- 
6. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1263-8.
  7. Palatnik M. A and AB ABO blood group variants in Brazil. *Braz J Genet*. 1984; 7(4):727-33.
  8. Brancati FL, Whelton PK, Kuller LH, Klag MJ. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status. A population-based study. *Ann Epidemiol*. 1996; 6(1):67-73.
  9. Marble A. Current Concepts of Diabetes. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 11<sup>a</sup> ed., Philadelphia:Lea & Febiger, 1971. p.1-9.
  10. Kahn CR. Pathophysiology of Diabetes Mellitus: an Overview. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 12<sup>a</sup> ed., Philadelphia:Lea & Febiger, 1985. p.43-50.
  11. Doniach D, Bottazzo GF, Cudworth AG. Etiology of Type I diabetes mellitus: heterogeneity and immunological events leading to clinical onset. *Annu Rev Med*. 1983; 34:13-20.

- 
- 
12. [No authors listed]. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26[Suppl 1]:S5-20.
14. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A; Israeli Diabetes Research Group. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med*. 2005; 353(14):1454-62.
15. Reynolds SS, Yanek LR, Vaidya D, Mora S, Moy TF, Saudek CD, Becker LC, Becker DM. Glucose levels in the normal range predict incident diabetes in families with premature coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Dec;74(3):267-73.
16. [No authors listed]. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30[Suppl 1]:542-7.
17. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*. 1993; 16(1):157-77.



- 
- 
18. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, Wild SH. Diabetes prevalence in England, 2001--estimates from an epidemiological model. *Diabet Med*. 2006; 23(2):189-97.
19. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21(9):1414-31.
20. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53.
21. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, Bidurin C, Foss MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med.J*. 2003; 121(6): 224-30
22. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet*. 2007; 369 (9563): 750-6.

- 
23. [No authors listed]. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. ***Diabetes Care***. 1998; 21(2):296-309.
24. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. ***Diabetes Care***. 2003;26(3):917-32.
25. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. ***Diabetes Care***. 2008; 31(3):596-615.
26. Beiguelman B. ***Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações***. Ribeirão Preto (SP):Sociedade Brasileira de Genética, 1994. 472p.
27. Neel JV. Hardy-Weinberg Equilibrium and Primitive Populations. ***Am J Hum Genet***. 1965; 17(1):92-3.
28. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Pshezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. ***Nature***. 2007; 445(7130):881-5.

- 
29. Ruiz-Narváez E. Is the Ala 12 variant of the PPARG gene an “unthrifty allele”? *J Med Genet*. 2005; 42(7):547-50.
30. Barroso I. Genetics of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22(5):517-35..
31. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D; Diabetes Prevention Program Research Group. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):241-50.
32. Dahlgren A, Zethelius B, Jensevik K, Syvänen AC, Berne C; ULSAM Cohort. Variants of the TCF7L2 gene are associated with beta cell dysfunction and confer an increased risk of type 2 diabetes mellitus in the ULSAM cohort of Swedish elderly men. *Diabetologia*. 2007; 50(9):1852-7.
33. Loos RJ, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, Ong KK, O’Rahilly S, Wareham NJ. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and beta-cell function in a British European population. *Diabetes*. 2007; 56(7):1943-7.

- 
34. Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, Sprau AG, Jackson AU, Narisu N, Duren WL, Chines PS, Stringham HM, Erdos MR, Valle TT, Tuomilehto J, Bergman RN, Mohlke KL, Collins FS, Boehnke M. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes*. 2006; 55(9):2649-53.
35. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose M, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 2007 50(8):1621-30.
36. Elbein SC, Chu WS, Das SK, Yao-Borengasser A, Hasstedt SJ, Wang H, Rasouli N, Kern PA. Transcription factor 7-like 2 polymorphisms and type 2 diabetes, glucose homeostasis traits and gene expression in US participants of European and African descent. *Diabetologia*. 2007; 50(8):1621-30.
37. Cauchi S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, Balkau B, Froguel P; DESIR Study Group. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes*. 2006; 55(11):3189-92.

- 
38. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjögren M, Florez JC, Almgren P, Isomaa B, Orho-Melander M, Lindblad U, Daly MJ, Tuomi T, Hirschhorn JN, Ardlie KG, Groop LC, Altshuler D. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes*. 2006; 55(10):2890-5.
39. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem*. 2005; 280(2):1457-64.
40. Freathy RM, Weedon MN, Bennett A, Hypponen E, Relton CL, Knight B, Shields B, Parnell KS, Groves CJ, Ring SM, Pembrey ME, Ben-Shlomo Y, Strachan DP, Power C, Jarvelin MR, McCarthy MI, Davey Smith G, Hattersley AT, Frayling TM. Type 2 diabetes TCF7L2 risk genotypes alter birth weight: a study of 24,053 individuals. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(6):1150-61.
41. Shaat N, Lernmark A, Karlsson E, Ivarsson S, Parikh H, Berntorp K, Groop L. A variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007; 50(5):972-9.

- 
42. Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007; 56(5):1481-5.
43. Reue K, Donkor J. Genetic factors in type 2 diabetes: all in the (lipin) family: *Diabetes* : 2007;56 (12): 2842-43.
44. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A, Lango H, Frayling TM, Neumann RJ, Sherva R, Blech I, Pharoah PD, Palmer CN, Kimber C, Tavendale R, Morris AD, McCarthy MI, Walker M, Hitman G, Glaser B, Permutt MA, Hattersley AT, Wareham NJ, Barroso I. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(8):951-3.
45. Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science*. 1987; 238(4824):163-70.
46. Waddington CH. Preliminary Notes on the Development of the Wings in Normal and Mutant Strains of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1939; 25(7):299-307.
47. Ross SA, Milner JA. Epigenetic modulation and cancer: effect of metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(3):s872-7.

- 
48. Stocker CJ, Arch JR, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64(2):143-51.
49. Simmons RA. Developmental origins of beta-cell failure in type 2 diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res.* 2007; 61(5 Pt 2):64R-67R.
50. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev.* 2007; 8(6):487-502.
51. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes.* 2005; 54(7):1899-906.
52. Salzano FM. Human races: myth, invention or reality? *Interciencia.* 1977; 22:221-7.
53. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Rio de Janeiro. IBGE (2000) Brasil: 500 anos de povoamento. 219p.
54. Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SD. The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):281-6.

- 
- 
55. Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimarães PE, Ferreira AC, Bandelt HJ, Pena SD, Prado VF. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. ***Am J Hum Genet.*** 2000; 67(2):444-61.
56. Pena SD, Carvalho-Silva DR, Alves-Silva J, Prado VF, Santos FR. Retrato molecular do Brasil. ***Ciência Hoje.*** 2000; 27:16-25.
57. Swart J, Pribilla O. Das Duffy-System: eine populationsgenetische Untersuchung in Portugal, Guinea Bissau and Brasilien. ***Anthropol Anz.*** 1985;43(4):285-97.
58. Klein HS. As origens africanas dos escravos brasileiros. In: Pena SD. ***Homo Brasilis.*** 2<sup>a</sup>ed., Ribeirão Preto:FUNPEC, 2002. p.93-112.
59. Wang S, Lewis CM, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, Bedoya G, Rojas W, Parra MV, Molina JA, Gallo C, Mazzotti G, Poletti G, Hill K, Hurtado AM, Labuda D, Klitz W, Barrantes R, Bortolini MC, Salzano FM, Petzl-Erler ML, Tsuneto LT, Llop E, Rothhammer F, Excoffier L, Feldman MW, Rosenberg NA, Ruiz-Linares A. Genetic variation and population structure in native american. ***PLoS Genet.*** 2007; 3(11):e185.
60. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? ***Am J Hum Genet.*** 1962; 14:353-62.



- 
61. Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev.* 1999; 57(5 Pt 2):S2-9.
62. Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes.* 1991; 40(2):161-5.
63. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature.* 2003; 423(6940):599-602.
64. Dowse GK, Zimmet PZ, Finch CF, Collins VR. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the "thrifty genotype". *Am J Epidemiol.* 1991; 133(11):1093-104.
65. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303(6809):1019-22.
66. Allen JS, Cheer SM. The non-thrifty genotype. *Curr Anthropol.* 1996; 37:831-42.
67. Warram JH, Krolewski AS. Epidemiology of diabetes mellitus.. In: Kahn CR, Weir CG, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14<sup>a</sup>ed., Philadelphia:Lippincott, 2005. p.341-54.

- 
68. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. ***Diabetes***. 1975; 24(1):44-53.
69. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. ***Diabetologia***. 1993; 36(10):883-92.
70. Franco LJ. Um problema de saúde pública. In: Oliveira JEP, Milech A. ***Epidemiologia em diabetes mellitus – clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar***. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p.19-32.
71. Doria A. Genetics of type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, King GL. ***Joslin's Diabetes Mellitus***. 14<sup>a</sup>ed., Philadelphia: Lippincott, 2005. p.371-397.
72. Bennett PH. Type 2 diabetes among the Pima Indians of Arizona: an epidemic attributable to environmental changes? ***Nutr Rev***. 1999; 57(5 Pt 2):S51-5.
73. Lindsay RS, Bennett PH. Type 2 diabetes, the thrifty phenotype - an overview. ***Br Med Bull***. 2001; 60:21-32.

- 
74. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1866-71.
75. Alberti KG; Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.
76. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60:5-20.
77. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997; 315(7104):341-7.
78. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994; 308(6934):942-5.

- 
79. Stern MP, Bartley M, Duggirala R, Bradshaw B. Birth weight and the metabolic syndrome: thrifty phenotype or thrifty genotype? ***Diabetes Metab Res Rev.*** 2000; 16(2):88-93.
80. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, Jensen JE, Storgaard H, Poulsen P, Pilgaard K, Schou JH, Madsbad S, Astrup A, Vaag A. Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. ***Diabetes Care.*** 2005; 28(1):151-3.
81. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. ***Ann Intern Med.*** 2000; 133(3):176-82.
82. Eriksson JG, Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, Barker DJ. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. ***Diabetologia.*** 2006; 49(12):2853-8.
83. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. ***Lancet.*** 1998; 351(9097):173-7.
84. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. ***Diabetologia.*** 2002; 45(3):342-8.

- 
85. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Godsland IF, Bossuyt PM, Bleker OP, Roseboom TJ. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1897-901.
86. de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Tanck MW, Michels RP, Bossuyt PM, Bleker OP. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia*. 2006; 49(4):637-43.
87. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Tanck MW, Bossuyt PM, Roseboom TJ. Cortisol responses to psychological stress in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(10):1257-65.
88. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995; 18(5):611-7.
89. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980; 29(12):1023-35.
90. White P. Childhood diabetes. Its course, and influence on the second and third generations. *Diabetes*. 1960; 9:345-55.

- 
91. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. **Acta Endocrinol (Copenh)**. 1954; 16(4):330-42.
92. Freinkel N. Fuel-mediated teratogenesis diabetes in pregnancy as a paradigm for evaluating the developmental impact of maternal fuel. In: Serrano-Rios M, Levefvre PJ. **Diabetes 1985**. Amsterdam:Excerpta Medica, 1986. p.563-569.
93. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. **N Engl J Med**. 1983; 308(5):242-5.
94. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. **Diabetes**. 1988; 37(5):622-8.
95. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. **Lancet**. 1997; 350(9072):166-8.
96. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. **Nat Genet**. 1998; 19(3):268-70.

- 
97. Lindsay RS, Dabelea D, Roumain J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. *Diabetes*. 2000; 49(3):445-9.
98. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*. 1997; 40(4):439-46.
99. Baird J, Osmond C, MacGregor A, Snieder H, Hales CN, Phillips DI. Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia*. 2001; 44(1):33-9.
100. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Barón A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA*. 2002; 287(19):2534-41.
101. Bonney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290-6.
102. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(6):1235-9.

103. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 2:B142-9.
104. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 2:B150-5.
105. Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders. *Stress*. 2007; 10(2):213-9.
106. Zisser H, Jovanovic L, Thorsell A, Kupperman A, Taylor LJ, Ospina P, Hod M. The fidgety fetus hypothesis: fetal activity is an additional variable in determining birth weight of offspring of women with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(1):63-7.
107. Al Salmi I, Hoy WE, Kondalsamy-Chennakesavan S, Wang Z, Gobe GC, Barr EL, Shaw JE. Disorders of glucose regulation in adults and birth weight: results from the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AUSDIAB) Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(1):159-64.
108. Adair LS, Prentice AM. A critical evaluation of the fetal origins hypothesis and its implications for developing countries. *J Nutr*. 2004; 134(1):191-3.



- 
- 
109. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134(1):205-10.
110. Ozanne SE, Hales CN. Thrifty yes, genetic no. *Diabetologia*. 1998; 41(4):485-7.
111. Cahill Jr GF. Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab*. 1976; 5(2):397-415.
112. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106(3):286-8.
113. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008; 31(2):340-6.
114. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(7):1422-6.

- 
- 
115. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, Araújo EP, Vassallo J, Curi R, Velloso LA, Saad MJ. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(8):1986-98..
116. Poggi M, Bastelica D, Gual P, Iglesias MA, Gremeaux T, Knauf C, Peiretti F, Verdier M, Juhan-Vague I, Tanti JF, Burcelin R, Alessi MC. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia*. 2007; 50(6):1267-76.
117. Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, Meka CS, Eagan P, Jenkinson CP, Cersosimo E, Defronzo RA, Coletta DK, Sriwijitkamol A, Musi N. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*. 2008; 57(10):2595-602.
118. Lieberman LS. Dietary, evolutionary, and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23:345-77.
119. Abrams HL. Hominid proclivity for sweeteners: an anthropological view. *J Appl Nutr*. 1987; 39:35-41.
120. Palatnik M, da Silva Júnior WA, Estalote AC, de Oliveira JE, Milech A, Zago MA. Ethnicity and type 2 diabetes in Rio de Janeiro, Brazil, with a review of the prevalence of the disease in Amerindians. *Hum Biol*. 2002; 74(4):533-44.

- 
- 
121. Zago MA, Silva Jr L, Tavella MH, Santos SE, Guerreiro JF, Figueiredo MS. Interpopulational and intrapopulacional genetic diversity of Amerindians as revealed by six variable number of tandem repeats. *Human Hered.* 1996; 46(5):274-89.
122. Silva Jr WA, Bortolini MC, Meyer D, Salzano FM, Elion J, Krishnamoorthy R, Schneider MP, De Guerra DC, Layrisse Z, Castellano HM, Weimer TD, Zago MA. Genetic diversity of two african and sixteen south american populations determine don the basis of six hypervariable loci. *Am J Phys Anthropol.* 1999; 109(4):425-37.
123. Baruzzi RG, Franco LJ. Amerindians of Brazil. In: Trowell HC, Burkitt E. *Wester diseases: their emergence and prevention.* London:Arnold, 1981. p.138-153.
124. Bloch KV, Coutinho ES, Lobo MS, Milech A, Oliveira JE. Glicemia capilar e algumas medidas antropométrica em um grupo yanomani. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 1993; 37(2):90-95.
125. Williams RC, Knowler WC, Pettitt DJ, Long JC, Rokala DA, Polesky HF, Hackenberg RA, Steinberg AG, Bennett PH. The magnitude and origin of European – American admixture in the Gila River Indican Community of Arizona. A union of genetics and demography. *Am J Human Genet.* 1992; 51(1):101-10.

- 
- 
126. Mourant A, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. The distribution of human blood groups and other polymorphisms .2a ed.,Oxford University Press ,1976.
127. Roychoudhury AK, Nei M. **Human polymorphic genes world distribution.** Oxford:University Press, 1976.
128. Bortolini MC, Weimer TA, Salzano FM, Callegari-Jacques SM, Schneider H, Layrisse Z, Bonatto SL. Evolutionary relationships between black South American and African populations. **Hum Biol.** 1995; 67(4):547-59.
129. Salzano FM, Callegari-Jacques SM. **South Americans Indians. A case study in evolution.** Oxford:Clarendon Press, 1988.
130. Chakraborty R. Gene admixture in human populations: Models and predictions. **Yearb Phys Anthropol.** 1986; 29:1-43.
131. Parra EJ, Marcini A, Akey J, Martinson J, Batzer MA, Cooper R, Forrester T, Allison DB, Deka R, Ferrell RE, Shriver MD. Estimating African American admixture proportions by use of population-specific alleles. **Am J Hum Genet.** 1998; 63(6):1839-51.
132. Chakraborty R, Weiss KM. Frequencies of complex diseases in hybrid populations. **Am J Phys Anthropol.** 1986; 70(4):489-503.

- 
- 
133. Flegal KM, Ezzati TM, Harris MI, Hayness SG, Juarez RZ, Knowler WC, Perez-Stable EJ, Stern MP. Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982-1984. *Diabetes Care*. 1991; 14(7):628-38.
134. Hanis CL, Hewett-Emmett D, Bertin TK, Schull WJ. Origins of U.S. Hispanics. Implications for diabetes. *Diabetes Care*. 1991; 14(7):618-27.
135. Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, Raz I, Fraser D, Rudich A, Stampfer MJ. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care*. 2007; 30(12):3011-6.
136. Palatnik M, Schull WJ. The ABO blood groups and the B atypical gene in Brazil: a serologic and population genetic approach to the issue. *Am J Hum Genet*. 1986; 38(3):390-4.
137. Weiss KM, Ferrel RE, Hanis GL. A new world syndrome of metabolic disease with a genetic and evolutionary basis. *Yearb Phys Anthropol*. 1984; 27:153-78.

- 
138. Knowler WC, Bennett PH, Hamman RF, Miller M. Diabetes incidence and prevalence in Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am J Epidemiol.* 1978; 108(6):497-505.
139. Brosseau JD, Eelkema RC, Crawford AC, Abe TA. Diabetes among the three affiliated tribes: correlation with degree of Indian inheritance. *Am J Public Health.* 1979; 69(12):1277-8.
140. Drevets CC. Diabetes mellitus in choctaw indians. *J Okla State Med Assoc.* 1965; 58:322-9.
141. Weiss KM, Hanis GL. All "silent" gallstones are not silent. *N Engl J Med.* 1984; 310(10):657-8.
142. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* 1966; 19(3):273-92.
143. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med.* 1970; 283(25):1358-64.

- 
144. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. ***Endocrinol Metab Clin North Am.*** 2004; 33(2):283-303.
145. Vieira Filho JP, Russo EM, Novo NF. A hemoglobina glicosilada (HbA1) dos índios Xavantes. ***Arq Bras Endocrinol Metabol.*** 1983; 27:153-5.
146. Vieira Filho JP. Emergência do diabetes mellitus tipo II entre os Xavantes. ***Rev Assoc Med Bras.*** 1996; 42:61-2.
147. Larenas G, Arias G, Espinoza O, Charles M, Landaeta O, Villanueva S, Espinoza A. Prevalência de diabetes mellitus em uma comunidade Mapuche de la IXeme region, Chile. ***Revista Medica de Chile.*** 1985; 113(11):1121-5.
148. Pérez-Bravo F, Carrasco E, Santos JL, Calvillán M, Larenas G, Albala C. Prevalence of type 2 Diabetes and obesity in rural mapuche population from Chile. ***Nutrition.*** 2001; 17(3):236-8.
149. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the aymara natives from Chile. ***Nutrition.*** 2001; 17(4):305-9.

150. Briceño I, Barriocanal LA, Papiha SS, Ashworth La, Gómez A, Bernal JE, Alerti KG, Walker M. Lack of diabetes in rural Colombian Amerindians. ***Diabetes Care***. 1996; 19(8):900-1.

151. Tavares et al. Comunicação pessoal, 2001.



























**Tabela 4.1 – Cadastro geral dos pacientes.**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE							FENÓTIPOS			OBS.
					PACIENTE	PAI	MÃE	AVÓS				ABO	RH	FY	
								PATERNOS	MATERNOS						
P001	MPS	58	F	AFB	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	O	CCDee	Fy(a-b+)	
P002	VFS	45	M	EUB	RJ	AL	AL	?	AL	?	AL	A <sub>2</sub>	ccDEe	Fy(a+b-)	
P003	LFLF	63	M	EUB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a+b+)	
P005	GCL	73	F	EUB	PE	?	PE	?	?	?	PE	O	CcDee	Fy(a-b+)	mãe de P006
P006	ELC	50	F	EUB	PE	PE	PE	?	?	?	PE	A <sub>int</sub>	CcDee	Fy(a+b+)	filha de P005
P007	CAC	48	M	EUB	RJ	RJ	RJ	?	RJ	?	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a+b-)	
P008	USV	48	M	AFB	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	A <sub>2</sub>	ccDee	Fy(a+b+)	
P009	JDES	57	F	EUB	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b-)	
P010	JPFJ	36	M	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	B	CcDee	Fy(a-b-)	
P011	RVR	66	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	MG	O	ccDEe	Fy(a-b-)	
P012	SFS	20	M	AFB	RJ	MG	MG	MG	MG	MG	MG	B	ccDee	Fy(a-b-)	
P013	LCL	39	F	AFB	RJ	BA	MG	?	?	?	?	B	ccee	Fy(a-b+)	
P014	JBS	60	M	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)	
P015	OM	60	F	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a+b-)	
P016	ZB	56	F	AFB	RS	RS	RS	RS	RS	RS	RS	O	ccee	Fy(a+b-)	
P017	MLO	58	F	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a-b-)	
P018	EBAM	53	F	AFB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a+b+)	
P019	HMSR	34	F	EUB	SP	PE	AL	?	?	AL	AL	O	CcDee	Fy(a-b+)	
P020	MJAS	46	F	EUB	PE	PE	PE	PE	PE	PE	PE	O	ccDee	Fy(a-b+)	
P021	SMAS	43	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub> B	CcDee	Fy(a-b+)	
P022	MJS	54	F	AFB	CE	?	?	?	?	?	?	B	CcDEe	Fy(a-b-)	
P023	FXSB	59	F	EUB	ES	ES	ES	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b+)	
P024	LCGS	51	M	AFB	BA	BA	SE	?	?	?	?	O	ccDEe	Fy(a-b-)	
P025	WCCR	58	F	EUB	RJ	AL	RJ	AL	AL	Itália	Itália	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b+)	
P026	WAR	66	M	EUB	MA	MA	MA	PI	PI	MA	MA	A <sub>2</sub> B	CcDee	Fy(a+b-)	
P027	WPD	54	M	EUB	AM	AM	AM	?	?	Itália	Itália	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a+b+)	
P028	FCF	50	F	EUB	CE	CE	PB	?	?	?	?	O	ccDEe	Fy(a+b+)	

**Tabela 4.1 – Cadastro geral dos pacientes (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE								FENÓTIPO		
					PACIENTE	PAI	MÃE	AVÓS				ABO	RH	FY	
								PATERNOS		MATERNOS					
P029	JAC	58	M	EUB	Portugal								A <sub>2</sub> H <sup>W</sup>	CcDee	Fy(a+b+)
P030	AAS	65	M	EUB	RJ	BA	RN	BA	BA	RN	RN	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a-b+)	
P031	EP	47	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)	
P032	RMC	69	M	EUB	CE	CE	CE	CE	CE	CE	CE	O	CCDEE	Fy(a-b+)	
P033	AOC	72	M	EUB	RJ	Portugal	PE	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b+)	
P034	EPC	70	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b-)	
P035	CMS	67	F	EUB	RJ	?	SC	?	?	?	?	B	ccdee	Fy(a+b-)	
P036	MJM	56	M	AFB	RJ	MG	MG	?	?	?	?	A <sub>2</sub>	ccDee	Fy(a-b-)	
P037	DSS	68	M	EUB	RJ	Portugal						A <sub>2</sub> B	CCDee	Fy(a-b-)	
P038	IBA	76	F	AFB	RN	RN	RN	?	?	?	?	B	Ccdee	Fy(a-b-)	
P039	JQBS	39	M	AFB	RJ	BA	ES	BA	BA	MG	MG	B	ccdee	Fy(a+b+)	
P040	EFG	50	F	EUB	ES	?	ES	?	?	?	?	O	CCDee	Fy(a-b+)	
P041	JCSO	35	M	AFB	RJ	PE	BA	PE	PE	BA	BA	A <sub>2</sub>	CCDee	Fy(a-b+)	
P042	MSS	29	F	EUB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a+b-)	
P043	OAJ	53	F	EUB	MG	MG	MG	?	?	?	?	O	CcDee	Fy(a-b+)	
P044	MGs	49	F	AFB	MG	MG	MG	MG	MG	MG	MG	O	CcDee	Fy(a-b-)	
P045	MSJ	63	F	AFB	MG	BA	MG	?	?	MG	MG	O	CCDee	Fy(a+b-)	
P046	DLN	48	F	EUB	RJ	Portugal	MG	?	?	MG	MG	A <sub>1</sub>	ccdee	Fy(a+b+)	
P047	EGS	69	F	EUB	RJ	?	RJ	?	?	RJ	?	A <sub>int</sub>	CcDee	Fy(a-b+)	
P048	MCAP	58	F	EUB	RJ	Portugal	RJ	Portugal				O	ccDee	Fy(a+b-)	
P049	MASD	65	M	EUB	Portugal								O	ccDEe	Fy(a+b+)
P050	EJC	60	M	AFB	ES	ES	ES	MG	MG	ES	ES	O	CcDEe	Fy(a+b+)	
P051	MLBC	62	F	AFB	MG	MG	PE	?	?	BA	Moçambique	O	Ccdee	Fy(a-b-)	
P052	JCC	56	M	EUB	RJ	Portugal	RJ	Portugal		RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)	
P053	AVS	55	F	EUB	MG	MG	Espanha	Portugal		Espanha		O	CcDee	Fy(a+b-)	
P054	MAM	65	F	EUB	PB	?	?	?	?	?	?	O	ccdee	Fy(a-b+)	
P055	ISM	57	M	EUB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a+b-)	

**Tabela 4.1 – Cadastro geral dos pacientes (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE								FENÓTIPOS		
					PACIENTE	PAI	MÃE	AVÓS				ABO	RH	FY	
								PATERNOS		MATERNOS					
P056	ABS	66	M	AFB	PB	?	?	?	?	?	?	B	CcDEe	Fy(a-b+)	
P057	AF	68	M	EUB	Portugal	Portugal		?	?	?	?	O	CCDee	Fy(a+b+)	
P058	JMS	57	F	EUB	RJ	PE	AL	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a-b+)	
P059	JGC	43	M	EUB	MG	MG	MG	MG	MG	MG	MG	A <sub>2</sub>	CCDee	Fy(a+b-)	
P060	MCS	54	F	EUB	RJ	RJ	RJ	Espanha	Portugal	?	?	B	ccDEe	Fy(a-b+)	
P061	DEF	55	M	EUB	CE	CE	CE	CE	CE	CE	CE	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a-b+)	
P062	MN	66	F	EUB	RN	RN	RN	RN	RN	RN	RN	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(+b+)	
P063	MLS	73	F	EUB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a-b+)	
P064	SA	54	M	EUB	RN	RN	RN	RN	RN	RN	RN	O	ccDEe	Fy(a-b-)	
P065	JDV	55	M	AFB	RJ	?	?	?	?	?	?	B	ccDee	Fy(a-b-)	
P066	WES	80	M	EUB	RJ	RJ	ES	RJ	RJ	ES	ES	O	CcDEe	Fy(a+b+)	
P067	MAC	69	F	EUB	RJ	Portugal						A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b+)	
P068	FAS	47	M	AFB	RJ	RN	RJ	?	?	?	?	O	CcDee	Fy(a+b-)	
P069	MPPB	63	F	AFB	MG	MG	MG	?	?	?	?	A <sub>1</sub> B	ccDee	Fy(a+b-)	
P070	ASB	35	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)	
P071	ES	46	F	AFB	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	B	ccDEe	Fy(a+b-)	
P072	ECA	49	F	EUB	RJ	RJ	Portugal	Portugal				O	CCDee	Fy(a-b+)	
P073	JBCL	59	M	EUB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	AL	B	CcDee	Fy(a+b-)	
P074	MRR	65	F	EUB	MG	MG	MG	MG	MG	MG	MG	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a+b-)	
P075	NMNB	43	F	AFB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a-b+)	
P076	LRSF	42	F	EUB	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	O	CcDee	Fy(a+b+)	
P077	ICPS	39	F	AFB	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	O	ccee	Fy(a-b+)	
P078	CRO	47	F	EUB	Itália	Itália						A <sub>2</sub>	CCDee	Fy(a-b+)	
P079	IAS	64	F	EUB	BA	BA	BAB	BA	BA	BA	BA	O	CCDee	Fy(a-b+)	
P080	IOS	58	M	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a+b-)	
P081	MLMA	56	F	AFB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CcDEe	Fy(a-b+)	
P082	TPSF	54	F	EUB	RJ	Portugal	RJ	Portugal			RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b-)
P083	LPS	45	F	EUB	BA	PB	PB	PB	PB	PB	PB	O	CCDee	Fy(a-b-)	
P084	DC	55	M	EUB	RJ	Portugal						A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a-b+)	

**Tabela 4.1 – Cadastro geral dos pacientes (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE							FENÓTIPOS		
					PACIENTE	PAI	MÃE	AVÓS				ABO	RH	FY
								PATERNOS		MATERNOS				
P085	EFSF	74	M	EUB	RJ	RJ	RJ	Espanha	MG	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	ccDee	Fy(a+b-)
P086	MCOS	68	F	EUB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
P087	JPS	53	M	EUB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	A <sub>1</sub> B	CcDee	Fy(a+b+)
P088	OPA	46	M	EUB	RJ	?	RJ	?	?	RJ	RJ	O	CcDEE	Fy(a+b+)
P89	ESS	50	F	EUB	RJ	Portugal	RJ	Portugal			RJ	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a+b+)
P090	CAC	63	M	EUB	SE	SE	SE	SE	SE	SE	SE	B	CCDEe	Fy(a+b-)
P091	WM	44	M	EUB	PB	PB	PB	?	?	Portugal	PB	O	CCDEe	Fy(a+b+)
P092	MCR	68	M	EUB	RJ	RN	Portugal	?	?	Portugal		O	CcDEe	Fy(a+b-)
P093	ABS	63	F	AFB	BA	BA	BA	BA	BA	BA	BA	O	CcDee	Fy(a-b-)
P094	RFC	64	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	Portugal	RJ	A <sub>2</sub>	CcDEe	Fy(a+b-)
P095	DOS	36	M	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	B	ccDee	Fy(a+b+)
P096	JHM	66	F	EUB	RN	RN	RN	RN	RN	RN	RN	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a+b-)
P097	MNBA	63	F	EUB	Portugal						A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b-)	
P098	CEAGF	54	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	Portugal	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b+)
P099	LS	80	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	N.R.	N.R.	N.R.
P100	JOC	66	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	O	CCDee	Fy(a+b-)
P101	ZTMS	50	F	EUB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	B	ccDee	Fy(a+b+)
P102	MGRC	48	F	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	O	ccDEe	Fy(a-b-)
P103	AJA	61	M	AFB	RJ	Síria	AM	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a+b-)
P104	JXS	52	M	AFB	MG	MG	MG	MG	MG	MG	MG	O	ccee	Fy(a-b-)
P105	MT	64	M	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	?	indígena	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a+b-)
P106	JAM	51	M	AFB	RJ	MG	MG	MG	MG	MG	MG	B	CcDee	Fy(a+b-)
P107	MLSN	59	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	ccee	Fy(a+b+)
P108	AUS	66	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a-b-)
P109	SBS	45	M	EUB	PB	PB	PB	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
P110	SO	58	M	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	O	ccDee	Fy(a+b-)
P111	MEVG	55	F	EUB	Portugal						B	ccDEE	Fy(a+b+)	

**Tabela 4.1 – Cadastro geral dos pacientes (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE							FENÓTIPOS		
					PACIENTE	PAI	MÃE	AVÓS				ABO	RH	FY
								PATERNOS		MATERNOS				
P112	LGP	41	M	EUB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	PB	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
P113	EMG	59	F	EUB	RJ	Espanha	RJ	Espanha		Portugal	RJ	O	CCDee	Fy(a+b+)
P114	IFV	64	F	EUB	RJ	Portugal	RJ	?	?	?	?	O	CcDee	Fy(a+b-)
P115	MAP	45	M	AFB	RJ	RJ	RJ	?	?	?	?	O	ccDee	Fy(a-b-)
P116	ABS	56	F	EUB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	N.R.	N.R.	N.R.
P117	MCS	77	F	AFB	PB	PB	PB	?	?	PB	PB	O	CCDee	Fy(a+b-)
P118	JAM	64	F	AFB	BA	BA	BA	BA	BA	BA	BA	O	CCDee	Fy(a+b-)
P119	JOS	39	F	AFB	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
P120	HP	72	M	AFB	RJ	RS	SP	Portugal	SP	?	Portugal	O	ccDee	Fy(a-b-)
P121	GPS	38	F	AFB	PE	PE	PE	?	?	?	?	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b-)
P122	AC	52	M	EUB	RJ	Portugal					O	ccdee	Fy(a+b-)	
P123	MINR	44	F	EUB	ES	ES	ES	?	?	?	?	N.R.	N.R.	N.R.
P124	MCAB	74	F	EUB	MG	MG	MG	?	?	?	?	O	CcDEe	Fy(a+b+)
P125	IPB	42	M	EUB	RJ	MG	MG	MG	MG	MG	MG	O	ccee	Fy(a-b+)
P126	AA	59	F	AFB	RJ	MG	MG	MG	MG	MG	MG	B	CcDEe	Fy(a-b+)
P127	OCLC	60	F	EUB	AL	AL	AL	?	?	?	?	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a-b+)

**TOTAL DE PACIENTES ESTUDADOS = 126**  
**MÉDIA DE IDADE = 55,76**

Fonte: Ambulatório de Nutrologia e Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hematologia do HUCFF/UFRJ.



**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue.**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENÓTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 40628	EAC	28	M	AFB	RJ	BA	ES	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b-)
D 40630	DFES	39	F	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a+b+)
D 40632	MBP	31	F	EUB	RJ	RJ	ES	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a+b+)
D 40634	MVBS	24	M	AFB	RJ	RJ	PE	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a+b+)
D 40635	DAS	21	M	EUB	BA	BA	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 40636	JANS	29	M	AFB	RJ	PE	PE	B	CcDee	Fy(a-b-)
D 48383	ICO	42	F	AFB	RJ	SC	RJ	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a+b+)
D 48378	FRN	33	M	EUB	RJ	CE	CE	B	CcDee	Fy(a+b-)
D 48379	SF	56	M	EUB	RJ	Portugal	RJ	B	ccDEe	Fy(a+b-)
D 48380	JRO	36	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	CcDee	Fy(a+b+)
D 48382	LCP	44	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEe	Fy(a+b+)
D 48413	RGF	48	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a+b+)
D 48415	MLG	19	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
D 48418	JHR	56	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 48416	SRS	44	F	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDEe	Fy(a+b-)
D 48417	VSS	23	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b-)
D 48448	JJPR	34	M	AFB	RJ	MG	BA	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a+b+)
D 48449	CACM	46	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 48450	AB	43	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 48452	PCSF	41	M	AFB	RJ	MG	MG	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b-)
D 48454	JJS	32	M	AFB	PB	PB	PB	B	ccDee	Fy(a+b-)

**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENÓTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 48493	RVO	45	F	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 48495	RFS	39	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 48496	JIB	21	M	EUB	RN	RN	RN	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 48497	PCGS	45	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a-b-)
D 48514	ARS	21	M	AFB	MG	MG	MG	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 48556	EFO	41	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	ccDEe	Fy(a+b-)
D 48557	EOS	43	M	EUB	SE	AL	AL	B	CcDEe	Fy(a+b+)
D 48555	ARJ	32	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 48571	JRS	47	M	AFB	RJ	MG	RJ	O	ccDEe	Fy(a-b-)
D 48587	AFS	25	M	AFB	RJ	MG	MG	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a+b-)
D 48604	CJS	32	M	AFB	RJ	RN	RJ	B	ccDee	Fy(a-b-)
D 48601	ERF	53	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b+)
D 48607	ASC	36	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 48600	NAC	52	M	EUB	RJ	RJ	MT	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 48617	ERG	19	M	AFB	ES	ES	ES	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
D 48646	DMJ	47	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub> B	CcDee	Fy(a+b+)
D 48654	GMV	38	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEe	Fy(a-b+)
D 48647	CS	47	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 48655	DT	28	M	EUB	RJ	Portugal	RJ	O	ccee	Fy(a+b-)
D 48652	JLR	24	M	EUB	RJ	MG	MG	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b-)
D 48723	JBF	50	M	EUB	ES	ES	ES	O	CCDee	Fy(a+b-)
D 48719	ESL	37	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a-b-)
D 48728	PP	48	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>int</sub>	ccDee	Fy(a-b-)
D 48709	GEC	41	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a+b-)
D 48715	JIA	36	M	EUB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a+b+)

**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENÓTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 48754	RCS	39	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 48755	CAL	37	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a+b-)
D 48758	SLC	41	M	EUB	RN	PB	PB	O	CcDEe	Fy(a-b+)
D 48759	ATM	31	M	EUB	RJ	Portugal	Portugal	O	ccDEe	Fy(a+b+)
D 48762	MAMV	28	M	EUB	RJ	Portugal	Itália	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 48802	JFS	49	M	AFB	PE	PE	PE	O	ccee	Fy(a-b-)
D 48803	JO	43	M	AFB	MG	MG	MG	B	ccDee	Fy(a-b-)
D 48808	JVS	52	M	AFB	BA	SE	SE	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 48819	ECP	33	M	AFB	RJ	PE	PE	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b+)
D 48825	ELO	36	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b-)
D 49067	WSA	26	M	EUB	RJ	MG	MG	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b-)
D 49068	APSM	32	M	AFB	BA	PE	BA	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 49070	RRS	36	M	AFB	RJ	PE	RJ	B	CCDee	Fy(a-b-)
D 49071	AJSR	28	M	AFB	RJ	MG	MG	O	CCDee	Fy(a-b+)
D 49072	AAS	33	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 49093	CSG	30	M	EUB	RJ	MG	RJ	O	CCDee	Fy(a+b+)
D 49094	ALF	21	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b-)
D 49096	JEGF	41	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b-)
D 49097	JOG	40	M	AFB	MG	MG	MG	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a-b-)
D 49099	LSO	24	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEe	Fy(a-b-)
D 49100	DMP	23	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>int</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 49101	HFOJ	28	M	AFB	RJ	AL	AL	B	CCDee	Fy(a-b-)
D 49140	IAS	36	M	EUB	RJ	MG	MG	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b-)
D 49141	OOS	34	M	AFB	PE	PE	PE	O	ccDee	Fy(a+b-)
D 49142	RFS	43	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	ccDEe	Fy(a-b+)
D 49143	SOM	47	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b-)
D 49145	LS	41	M	EUB	RJ	MG	ES	O	ccDEe	Fy(a-b+)

**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENOTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 49166	SMCS	19	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDEe	Fy(a+b-)
D 49167	JCC	53	M	AFB	PE	PE	PE	A <sub>2</sub>	ccDEe	Fy(a-b+)
D 49171	LCTS	47	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a-b+)
D 49174	EPS	36	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a+b-)
D 49206	JLS	39	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	CcDee	Fy(a+b-)
D 49208	CHL	40	M	EUB	RJ	PB	PB	O	ccDee	Fy(a+b-)
D 49209	AAL	18	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a+b+)
D 49210	AG	22	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 49211	QFSF	43	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 49212	ERT	49	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b-)
D 49238	ASR	58	F	AFB	MG	MG	MG	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 49240	DBS	39	M	AFB	BA	BA	BA	A <sub>1</sub>	CcDEe	Fy(a-b-)
D 49241	JOS	18	M	EUB	RJ	BA	BA	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a-b+)
D 49244	AVR	22	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b+)
D 49255	CACS	19	M	AFB	RJ	ES	ES	O	CCDee	Fy(a-b+)
D 49276	AJMS	19	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b-)
D 49277	EVM	23	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b+)
D 49279	SCP	56	F	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccDEE	Fy(a-b+)
D 49312	ANA	44	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 49313	LS	37	F	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccee	Fy(a-b+)
D 49314	ZABC	29	F	AFB	RJ	PB	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 49315	EHS	30	F	EUB	CE	CE	CE	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 49317	HCO	51	M	EUB	ES	ES	ES	O	CCDee	Fy(a+b-)
D 49319	AIS	23	M	AFB	RJ	CE	CE	O	ccDEe	Fy(a+b+)
D 49366	MGAS	51	F	EUB	RJ	RJ	MG	A <sub>1</sub> B	CcDee	Fy(a-b+)
D 49370	EACJ	47	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccdee	Fy(a-b+)
D 49371	AM	45	M	EUB	SP	SP	SP	O	CCDee	Fy(a-b+)
D 49373	JSC	38	M	AFB	PB	PB	PB	O	ccDee	Fy(a+b+)
D 49378	JCS	24	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b-)

**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENÓTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 49451	RPB	20	M	EUB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 49452	JFS	46	M	EUB	RJ	RN	RN	B	ccee	Fy(a-b+)
D 49453	RS	29	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub> B	CcDEe	Fy(a+b-)
D 49454	WMS	43	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a-b+)
D 49456	MDX	42	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEe	Fy(a+b+)
D 49457	FASF	20	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEE	Fy(a-b+)
D 49493	JAC	52	M	EUB	MG	MG	MG	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a+b+)
D 49494	JRSP	47	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a-b+)
D 49497	AFC	55	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CCDee	Fy(a-b+)
D 49498	MCVA	49	F	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CCDee	Fy(a+b+)
D 49499	LCS	31	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a-b+)
D 49530	CAAA	29	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	ccDEe	Fy(a+b+)
D 49531	SS	24	F	AFB	RJ	SP	RJ	B	CcDee	Fy(a-b-)
D 49532	DTM	59	M	EUB	PE	PE	PE	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a+b+)
D 49533	ACDC	44	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccDee	Fy(a+b-)
D 49536	VDS	23	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	ccee	Fy(a-b+)
D 49569	NVC	31	M	AFB	RJ	ES	ES	O	ccDEE	Fy(a-b+)
D 49572	EPG	24	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 49573	PRTA	40	M	EUB	RJ	ES	RJ	A <sub>1</sub>	ccee	Fy(a-b-)
D 49574	WAS	40	M	AFB	RJ	MG	SC	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b-)
D 49577	WRCO	30	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDEe	Fy(a-b+)
D 50424	RJS	26	M	EUB	RJ	PB	PB	O	ccDee	Fy(a-b-)
D 50425	AMC	20	M	EUB	RJ	RJ	MG	B	CcDEe	Fy(a-b-)
D 50426	MCC	35	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CcDee	Fy(a-b-)
D 50427	JLS	38	M	AFB	RJ	MG	RJ	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 50430	BCP	52	M	AFB	RJ	Portugal	MG	A <sub>1</sub>	ccDEe	Fy(a+b+)

**Tabela 4.2 – Cadastro geral dos doadores de sangue (continuação).**

REGISTRO	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	ETNIA	NATURALIDADE ou NACIONALIDADE			FENÓTIPO		
					DOADOR	PAI	MÃE	ABO	RH	FY
D 50491	ML	33	M	AFB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a-b-)
D 50493	CMA	26	F	EUB	RJ	MG	MG	B	ccee	Fy(a-b-)
D 50502	LGTLP	41	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	CcDEe	Fy(a-b+)
D 50535	LCAO	51	M	AFB	ES	ES	ES	O	CcDEe	Fy(a-b+)
D 50536	AOBL	29	M	EUB	CE	CE	CE	N.R.*	N.R.*	N.R.*
D 50537	MOF	24	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a-b+)
D 50538	WCN	33	M	AFB	RJ	RJ	RJ	O	ccDEe	Fy(a+b-)
D 50539	MFR	45	M	EUB	MG	MG	MG	A <sub>1</sub>	ccDee	Fy(a+b+)
D 50540	MWS	20	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b-)
D 50592	IFS	30	M	EUB	PB	PB	PB	O	CcDee	Fy(a+b-)
D 50593	JLB	18	M	EUB	PB	PB	PB	B	ccDEe	Fy(a-b+)
D 50596	EL	47	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 50597	GOF	38	M	EUB	RJ	RJ	PB	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a+b-)
D 50600	JMD	34	M	AFB	MG	MG	MG	O	ccDEe	Fy(a-b-)
D 50647	MLRB	35	F	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>1</sub>	CCDee	Fy(a-b+)
D 50648	MJAD	34	F	AFB	RJ	RJ	PE	O	CCDEe	Fy(a+b+)
D 50651	NSF	25	M	EUB	RJ	RJ	RJ	O	CcDee	Fy(a+b+)
D 50656	CAT	23	M	EUB	RJ	RJ	RJ	A <sub>2</sub>	CcDEe	Fy(a-b+)
D 50657	CP	36	M	AFB	RJ	RJ	ES	A <sub>2</sub>	CcDee	Fy(a-b+)
D 50661	UFL	50	M	EUB	RJ	ES	RJ	A <sub>1</sub> B	CcDEE	Fy(a+b-)
D 50687	MACG	20	M	EUB	RJ	RJ	RJ	B	CcDee	Fy(a+b+)
D 50688	MSM	32	M	EUB	RJ	PE	RJ	B	CcDee	Fy(a-b+)
D 50689	LBJM	37	M	AFB	RJ	RJ	RJ	B	ccDee	Fy(a-b-)
D 50691	DS	59	M	EUB	MG	MG	MG	B	CcDee	Fy(a-b+)
<b>TOTAL DE DOADORES DE SANGUE ESTUDADOS = 152</b>										
<b>MÉDIA DE IDADE = 36,02</b>										

Fonte: Laboratório de Pesquisa do Serviço de Hemoterapia do HUCFF/UFRJ – 1997/2000; N.R., não realizado (sangue coagulado).

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)