



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Rossana Santiago de Sousa Azulay

Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o

***Diabetes mellitus* tipo 1 no estado do Maranhão**

Rio de Janeiro

2021

Rossana Santiago de Sousa Azulay

Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 no estado do Maranhão

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Marília Brito Gomes
Coorientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

A997 Azulay, Rossana Santiago de Sousa.
Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 no estado do Maranhão / Rossana Santiago de Sousa Azulay – 2021.
114 f.

Orientadora: Marília Brito Gomes.
Coorientador: Manuel dos Santos Faria.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Diabetes Mellitus Tipo 1 – Genética – Teses. 2. Predisposição Genética para Doença – Teses. 3. Cadeias HLA-DRB1 – Genética – Teses. 4. Cromossomo Y – Genética – Teses. I. Gomes, Marília Brito. II. Faria, Manuel dos Santos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-056.7:616.379-008.64

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Rossana Santiago de Sousa Azulay

Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 no estado do Maranhão

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 31 de maio de 2021.

Coorientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Marília Brito Gomes (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Pôrto
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof.^a Dra. Dayse Aparecida da Silva
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof. Dr. Gilvan Cortês Nascimento
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

A minha mãe Nídia Santiago (*in memoriam*), sempre orgulhosa das minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A meus pais pelo estímulo permanente ao meu crescimento intelectual. À minha mãe Nídia Santiago (*in memoriam*) pelo carinho, amor e cuidado por todo o período em que esteve ao meu lado. Ao meu pai Ubirajara Sousa, por ser o meu exemplo a ser seguido, o alicerce da minha formação e apoio constante em todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão e irmãs pelo carinho e incentivo contínuo. Em especial, ao meu irmão Ubirajara Júnior, pelas muitas horas de ajuda na confecção das figuras desta tese.

A meus filhos Lucas e Carolina, e meu esposo Carlos Azulay Jr., pela compreensão, apoio e carinho durante este período. Agradeço ainda a Lucas pela ajuda com os processos de informática ainda não triviais para mim.

À minha orientadora, Marília Brito Gomes, por ter me acolhido e conduzido pela incrível jornada de aprendizado da pesquisa.

Ao meu coorientador e mentor Manuel dos Santos Faria, por todos os ensinamentos nas esferas acadêmica e pessoal.

À Dayse Silva e Luís Cristóvão Pôrto, e suas equipes, pelas inestimáveis contribuições e ensinamentos.

Às companheiras do ambulatório de DM1 do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), Maria da Glória Tavares, Ana Gregória Almeida e Débora Lago, que dividiram comigo os cuidados aos pacientes e as dificuldades da pesquisa clínica. Também à Roberta Duailibe, Gláucia Santos e Nayara Fontenele (naquela época residentes), que trabalharam comigo na seleção e feitura dos questionários. E ainda, Adriana Sá, responsável pela coleta e organização das amostras.

A Marcelo Magalhães e Fernando Patrício pelo estímulo e orientação nos passos iniciais do difícil aprendizado da genética; e a Vandilson Rodrigues no complexo estudo da estatística.

A todos os profissionais do Serviço de Endocrinologia e do Centro de Pesquisas Clínicas do HU-UFMA, por todo o auxílio que me deram ao longo da realização deste trabalho. Em especial aos amigos Gilvan Cortês, Viviane Chaves e Sabrina Damianse.

À Rita da Graça Carvalhal Corrêa e sua equipe, pela assistência e orientação com os processos necessários para execução deste estudo.

Ao Hospital Universitário da UFMA e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UERJ, pelo convênio que permitiu a realização desta tese.

A vida é combate,
Que os fracos abate,
Que os fortes, os bravos
Só pode exaltar!

Gonçalves Dias

RESUMO

AZULAY, Rossana Santiago de Sousa. *Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o Diabetes mellitus tipo 1 no estado do Maranhão*. 2021. 114 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre a ancestralidade genética inferida por marcadores autossômicos e do cromossomo Y e genótipos HLA em pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) de uma população mista brasileira. Este estudo transversal foi realizado em um centro terciário de saúde do estado do Maranhão, Brasil. Nós recrutamos consecutivamente pacientes com DM1, tratados de outubro de 2016 a julho de 2018. Os indivíduos do grupo controle eram doadores de sangue. Pacientes e controles responderam a um questionário sobre a ancestralidade declarada de seus familiares e a uma pesquisa clínico-demográfica. Para inferência de ancestralidade autossômica, um painel de 46 marcadores informativos de ancestralidade de inserção / deleção (AIM – Indels) foi usado. As tipificações *HLA-DRB1*, *-DQA1* e *-DQB1* foram determinadas. A análise do cromossomo Y foi realizada usando 26 marcadores STR. A ancestralidade autossômica europeia foi o maior contribuinte em nossa população (cerca de 50% em ambos os grupos), seguida por uma porcentagem semelhante entre a ancestralidade africana e nativa americana (cerca de 25% cada). Observamos o predomínio do cromossomo Y europeu, sendo o haplogrupo R1b o mais frequente. Na análise do sistema HLA, os alelos *DRB1 * 03* e *DRB1 * 04* apresentaram odds ratio de risco para associação com DM1. As frequências mais altas foram dos alelos *DRB1 * 04* (30,26%) e *DRB1 * 03* (29,93%); o genótipo heterozigoto *DR3 / DR4* (26,32%); o haplótipo *DR3-DQ2* (8,22%) e o genótipo homozigoto *HLA DRB1 * 03: 01-DQA1 * 05: 01-DQB1 * 02: 01* (*DR3-DQ2*) (7,24%). Também identificamos que quando o cromossomo Y era europeu, os genótipos *DRB1 * 03* e *DRB1 * 04* homozigotos e *DRB1 * 03 / DRB1 * 04* heterozigoto eram os mais frequentes. Os resultados sugerem que indivíduos do Maranhão têm origem europeia como seu maior componente. A origem patrilinear europeia é evidenciada pela maior frequência do haplogrupo R1b. A predominância dos alelos *HLA-DRB1 * 03* e *DRB1 * 04*, conferindo maior risco em nossa população e sendo mais frequentemente relacionados à ancestralidade do cromossomo Y europeu, sugere que em nossa população o risco de DM1 pode ter sido transmitido por ancestrais europeus no nosso processo de miscigenação. No entanto, os tamanhos de amostra Y de africanos e nativos americanos eram pequenos e mais pesquisas devem ser realizadas com grandes amostras de populações miscigenadas para esclarecer esta possível associação.

Palavras-chave: Diabetes tipo 1. HLA. Cromossomo Y. Ancestralidade autossômica.

ABSTRACT

AZULAY, Rossana Santiago de Sousa. *Analysis of biomarkers of genetic predisposition and ancestry for type 1 Diabetes mellitus in the state of Maranhão*. 2021. 114 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

This study aimed to investigate the relationship between genetic ancestry inferred from autosomal and Y chromosome markers and HLA genotypes in patients with Type 1 Diabetes from an admixed Brazilian population. This cross-sectional study was carried out in a tertiary care center in the state of Maranhão, Brazil. We consecutively recruited patients with T1D, treated from October 2016 to July 2018. The individuals in the control group were blood donors. Patients and controls answered a questionnaire about their family members' declared ancestry and a clinical-demographic survey. For inference of autosomal ancestry, a panel of 46 autosomal informative insertion/deletion ancestry markers (AIM–Indels) was used and the *HLA-DRB1*, *-DQA1* and *-DQB1* typings were determined. The Y chromosome analysis was performed using 26 STR markers. The European autosomal ancestry was the largest contributor in our population (about 50% in both groups), followed by a similar percentage between African and Native American ancestry (about 25% each). We observed a predominance of the European Y chromosome, with the R1b haplogroup being the most frequent. In the analysis of the HLA system, the *DRB1 * 03* and *DRB1 * 04* alleles presented a risk odds ratio for association with T1D. The highest frequencies were of the *DRB1 * 04* (30.26%) and *DRB1 * 03* (29.93%) alleles; the DR3 / DR4 heterozygosity genotype (26.32%); the DR3-DQ2 haplotype (8,22%) and the HLA *DRB1 * 03: 01-DQA1 * 05: 01-DQB1 * 02: 01* (DR3-DQ2) homozygote genotype (7.24%). We also found that when the Y chromosome was European, *DRB1*03* and *DRB1*04* homozygote and *DRB1*03/DRB1*04* heterozygote genotypes were the most frequent. The findings suggested individuals from Maranhão have European origin as their largest component. The European patrilineal origin as evidenced by the higher frequency of the R1b haplogroup. The predominance of the *HLA-DRB1* 03* and *DRB1* 04* alleles conferring greater risk in our population and being more frequently related to the ancestry of the European Y chromosome, suggests that in our population the risk of T1D can be transmitted by European ancestors of our process miscegenation. However, the Y sample sizes of Africans and Native Americans were small and further research should be conducted with large mixed sample sizes to clarify this possible association.

Keywords: Type 1 diabetes. HLA. Y chromosome. Autosomal ancestry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Modelos de acasalamento assimétrico na população do Maranhão.....	18
Figura 1 – Mapa das migrações do Maranhão	19
Figura 2 – Representação esquemática do Sistema HLA	21
Figura 3 – Fisiopatologia da lesão autoimune do DM1	22
Figura 4 – Representação dos domínios de maior polimorfismo do HLA classe II.	23
Figura 5 – Nomenclatura dos alelos HLA.....	24
Quadro 2 – Principais haplótipos frequentemente associados a risco para o diabetes tipo 1.....	25
Quadro 3 – Principais haplótipos frequentemente associados a proteção para o diabetes tipo 1.....	26
Figura 6 – Descrição filogenética dos principais haplogrupos mitocondriais.....	29
Figura 7 – Mapa das migrações humanas baseados no mtDNA.....	31
Figura 8 – Descrição filogenética dos principais haplogrupos do cromossomo Y....	33
Figura 9 – Principais haplogrupos do cromossomo Y e suas possíveis migrações....	34
Figura 10 – Proporções de boxplot (a) e individual (b) das estimativas de ancestralidade para os pacientes com DM1 e grupo controle, usando 46 AIM-Indel.....	46
Figura 11 – Ancestrais específicos por análise de componentes principais de indivíduos misturados e grupos geográficos de referência.....	48
Figura 12 – Ancestrais ..específicos por análise de componentes principais de indivíduos misturados e grupos de referência brasileiros.....	48
Figura 13 – Box-plot representando ancestralidade autossômica dentro de grupos de cor/raça.....	49
Figura 14 – Distribuição dos alelos <i>HLA-DRB1</i> (a) e <i>HLA-DQA1</i> (b) segundo cor / raça autodeclarada em pacientes com DM1 no Estado do Maranhão.....	56
Figura 15 – Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos <i>DRB1</i>	61
Figura 16 – Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos <i>DQA1</i>	61
Figura 17 – Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos <i>DQB1</i>	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos e clínicos da população estudada.....	44
Tabela 2 –	Cor /raça dos familiares informado pelos participantes do grupo DM1 e controle do Maranhão.....	45
Tabela 3 –	Distribuição dos marcadores de ancestralidade dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão.....	47
Tabela 4 –	Haplogrupos do cromossomo Y dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão.....	50
Tabela 5 –	Análise comparativa da ancestralidade autossômica e ancestralidade do cromossomo Y dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão.....	51
Tabela 6 –	Os alelos <i>HLA-DRB1</i> , <i>-DQA1</i> e <i>-DQB1</i> mais frequentes (> 5% da frequência) em pacientes com DM1 do estado do Maranhão, Brasil.....	52
Tabela 7 –	Distribuição dos genótipos <i>HLA-DRB1 / DRB1</i> em pacientes com DM1 no estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência).....	53
Tabela 8 –	Distribuição dos haplótipos <i>HLA-DRB1 ~ DQA1 ~ DQB1</i> em Pacientes com DM1 no estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência).....	54
Tabela 9 –	Frequências de genótipos HLA em pacientes com DM1 no estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência).....	54
Tabela 10 –	Distribuição da frequência alélica do <i>HLA-DRB1</i> , <i>HLA-DQA1</i> e <i>HLA-DQB1</i> em indivíduos com DM1 e controle / REDOME.....	57
Tabela 11 –	Distribuição de frequência alélica de <i>HLA-DRB1</i> , <i>-DQA1</i> e <i>-DQB1</i> em indivíduos com DM1 de acordo com a ancestralidade do cromossomo Y.....	58
Tabela 12 –	Distribuição dos genótipos <i>HLA-DRB1 * / DRB1 *</i> em pacientes com DM1 de acordo com o cromossomo Y.....	59
Tabela 13 –	Distribuição dos alelos <i>DRB1*</i> em indivíduos com DM1 de acordo com o haplogrupo do cromossomo Y.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS ESIGLAS

AFR	Africano
AIMs	<i>Ancestry Informative Markers</i>
ASPCA	<i>Ancestry-Specific Principal Components Analysis</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> Tipo 1
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EUR	Europeu
HbA1c	Hemoglobina glicada
HEMOMAR	Centro de Hematologia do Maranhão
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Cromatography</i>
HU-UFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IL2RA	<i>Interleukin 2 receptor alpha</i>
IMC	Índice de massa corporal
INDELS	Polimorfismos de inserção/deleção
INS	Insulina
ISOGG	<i>International Society of Genetic Genealogy</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MRCA	<i>Most Recent Common Ancestor</i>
mtDNA	<i>Mitochondrial DNA</i>
NAM	Nativo americano
NRY	<i>Non-recombining portion of the Y chromosome</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PTPN22	<i>Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22</i>
rCRS	<i>Revised Cambridge Reference Sequence</i>
REDOME	Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>

SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
STR	<i>Short Tandem Repeat</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
Y-MRCA	<i>Y-chromosomal Most Recent Common Ancestor</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1	História do Maranhão	16
1.2	HLA	20
1.3	Ancestralidade	27
1.3.1	<u>DNA mitocondrial</u>	27
1.3.2	<u>Cromossomo Y</u>	32
1.3.3	<u>Ancestralidade Genômica</u>	35
2	OBJETIVOS	37
3	MÉTODO	38
3.1	Desenho do estudo	38
3.2	Amostra (Participantes do estudo)	38
3.3	Critérios de inclusão	38
3.4	Critérios de exclusão	39
3.5	Avaliação clínica e laboratorial	39
3.5.1	<u>Determinação dos Alelos HLA</u>	40
3.5.2	<u>Determinação dos marcadores de ancestralidade autossômica</u>	40
3.5.3	<u>Análise dos marcadores moleculares do cromossomo Y</u>	41
3.5.4	<u>Análise dos marcadores moleculares do DNA mitocondrial</u>	41
3.6	Análise Estatística	42
4	RESULTADOS	44
4.1	Visão geral da amostra do estudo	44
4.2	Análise de ancestralidade autossômica e do cromossomo Y	46
4.3	Análise do HLA e sua relação com os marcadores de ancestralidade genética	51
5	DISCUSSÃO	63
	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	69
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	74
	APÊNDICE B – Questionário clínico – demográfico	77

APÊNDICE C – Questionário de ancestralidade.....	109
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética.....	113
ANEXO B - Comprovante de publicação (artigo 1) e submissão (artigo 2)....	114

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é um distúrbio da homeostase da glicose, resultante da destruição das células β pancreáticas, levando a progressiva deficiência de insulina, hiperglicemia sintomática e dependência de insulina exógena como tratamento. A maioria dos casos é atribuída a uma destruição autoimune das células β e apenas uma pequena minoria tem sua etiologia desconhecida e sem evidências para a autoimunidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). O DM1 desenvolve-se em consequência dos efeitos sinérgicos de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que levam a perda da função secretora das células β (KATSAROU *et al.*, 2017; ORAM; REDONDO, 2019).

O maior fator de risco genético associado ao DM1 está no sistema antígeno leucocitário de histocompatibilidade (HLA), especialmente em moléculas de classe II, *HLA-DR* e *HLA-DQ* (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020). Certas combinações de alelos são encontradas em haplótipos específicos dos genes *HLA-DRB1 ~ DQA1 ~ DQB1*, variando entre alguns grupos étnicos conferindo suscetibilidade ou proteção à doença (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020; NOBLE, 2015). Nos europeus, o maior risco para a doença está associado aos haplótipos *DRB1*04:01/02/04/05 ~ DQA1*03 ~ DQB1*03:02* e *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01* (ILONEN *et al.*, 2016; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019;). Em pacientes de origem africana, haplótipos adicionais estão associados a risco, como *DRB1*09:01 ~ DQA1*03:01 ~ DQB1*02:01* e *DRB1*07 01 ~ DQA * 03:01 ~ DQB1* 02:01* (ONENGUT-GUMUSCU *et al.*, 2019). Também é importante observar que um mesmo haplótipo, como o DR7, é frequentemente visto em europeus com efeito protetor (ILONEN *et al.*, 2016), e como fator de risco para DM1 em populações afro-americanas, sendo o haplótipo protetor mais frequente em estudo de pacientes com DM1 brasileiros, independentemente da cor/raça autodeclarada (SANTOS *et al.*, 2020)

Os avanços no estudo da ancestralidade genética têm trazido uma importante contribuição para o entendimento dos processos de migração e colonização dos povos (GIOLO *et al.*, 2012; MANTA *et al.*, 2013). Normalmente, os marcadores genômicos são usados para analisar a ancestralidade individual, enquanto os marcadores uniparentais, DNA mitocondrial (mtDNA) e do cromossomo Y, são úteis para entender a história ancestral humana (CARDENA *et al.*, 2013; PENA *et al.*, 2009). Como a porção não recombinante do

cromossomo Y (NRY) durante a meiose não sofre recombinação com o cromossomo X, sua transmissão permanece praticamente intacta pelas linhagens paternas como haplótipos (JOBLING; TYLER-SMITH, 2003), e as avaliações de seus polimorfismos são úteis para análises de populações ancestrais (KAYSER, 2017).

O Brasil teve sua população formada por meio da miscigenação entre as etnias europeia, africana e indígena. A mistura entre essas raças foi diferente em cada região brasileira, gerando uma população altamente heterogênea (ALVES-SILVA *et al.*, 2000; GOMES *et al.*, 2018; MANTA *et al.*, 2013). O estado do Maranhão, localizado na região Nordeste, historicamente sofreu interferência de europeus (portugueses, franceses e holandeses), africanos (bantos e iorubás) e nativos americanos na formação de sua população (LACROIX, 2008; MEIRELES, 1962,1983; MORAES, 1987).

Em quase todas as populações brasileiras, geralmente ocorreu um padrão de acasalamento assimétrico, principalmente entre homens europeus e mulheres nativas americanas ou africanas (MANTA *et al.*, 2013). Porém, no Maranhão ocorreu também entre homens africanos e mulheres nativas americanas (CARVALHO *et al.*, 2008), e homens nativos americanos com mulheres africanas ou mestiças (LEITE *et al.*, 2014). Assim, no Maranhão, foram identificados três modelos de acasalamento assimétrico.

Diversos estudos têm sido realizados no Brasil com o objetivo de determinar a ancestralidade autossômica da população e suas diferenças regionais (CARDENA *et al.*, 2013; DE SOUZA *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2005; GIOLO *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2018; MANTA *et al.*, 2013) e também a ancestralidade da linhagem paterna através dos marcadores STR e SNP do cromossomo Y (CARVALHO *et al.*, 2010; CARVALHO-SILVA *et al.*, 2001; PALHA; RODRIGUES; DOS SANTOS, 2010; RESQUE *et al.*, 2016); entretanto, há poucas informações sobre a população do Maranhão. Nosso estudo teve como objetivo analisar o padrão de ancestralidade autossômica e do cromossomo Y na população geral e em pacientes com DM1 no estado do Maranhão e relacionar esses achados com o perfil genético do HLA classe II nesses pacientes.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 História do Maranhão

Assim como o Brasil, o estado do Maranhão, situado na região nordeste, também teve sua população formada através da miscigenação entre as etnias europeia, africana e índios nativos americanos. A mistura entre essas raças ocorreu de forma distinta em cada região brasileira, gerando uma população altamente heterogênea.(ALVES-SILVA *et al.*, 2000; GOMES *et al.*, 2018; MANTA *et al.*, 2013).

Segundo Meireles, existem relatos de que os espanhóis estiveram, por volta de 1497, nas terras pertencentes ao que hoje é o estado do Maranhão, entretanto, devido ao Tratado de Tordesilhas, o domínio desse território não mais os pertencia e por isso a deixaram (MEIRELES, 1970). Após a chegada dos portugueses em 1500 ao Brasil, várias expedições foram realizadas para o reconhecimento e posse do território recém descoberto. Muitas destas tentativas foram frustradas por naufrágio, devido às fortes correntes marítimas, ou fracasso de suas expedições por terra (LACROIX, 2008; MEIRELES, 1970).

Em 1535 os portugueses chegam pela primeira vez e fundam, na Ilha Grande, chamada de Trindade, o povoado de Nossa Senhora de Nazaré, que só existiu até 1538. Os nativos da Ilha Grande (Upaon-Açu) eram os Tupinambás, descendentes dos Tupis. Havia também os Tapuias, antecessores dos Tupis, e dentre estes, os Tapuias barbados do Itapecuru-mirim, que por terem barba especula-se serem a prova da mistura racial com os portugueses de 1535. Os habitantes da ilha grande se distribuíam em 26 aldeias e eram aproximadamente 10.000 indivíduos (MEIRELES, 1962).

Em 1607, o rei da França, Henrique IV, autoriza Daniel de La Touche a certificar-se das vantagens oferecidas por aquela terra, já conhecida pelos franceses devido suas atividades comerciais de escambo e boa relação com os nativos, diferentemente dos portugueses. Daniel de La Touche, em 1607, desembarca na Ilha com 200 homens em 3 navios, e em 1610 tiveram autorização da rainha francesa Maria de Médici para fundar colônia e voltaram em 1611 com 500 homens em 3 navios. Em 1612 erigiram o Forte de *Saint-Louis* e, em 08 de setembro do mesmo ano, realizaram missa de posse da nova terra, onde seria mais tarde estabelecida a cidade de São Luís (LACROIX, 2008). Até 1613 foram realizadas as “entradas”, explorando o território em direção a região Amazônica e fortalecendo as relações

com os nativos, inclusive com a moradia de franceses dentro das aldeias indígenas. Em junho de 1614, um novo navio francês chega com 300 tripulantes para fortalecimento do seu domínio. Em novembro de 1614 Jeronimo de Albuquerque, filho de pai português e mãe indígena, vence em nome dos portugueses, a batalha de Guaxenduba e em 04 de novembro de 1615 os franceses entregam por acordo a fortaleza de São Luís (LACROIX, 2008; MEIRELES, 1962).

Após 26 anos sob o domínio de Portugal, em novembro de 1641, São Luís, capital do Maranhão, sofreu novamente uma invasão, agora pelos Holandeses. A bordo de 18 navios, cerca de 2.000 homens adentraram a cidade, sem resistência do governo local, que só dispunha de 150 soldados. Os holandeses saquearam casas e igrejas e ali permaneceram em torno de 2 anos (MORAES, 1987). O capitão-mor Antônio Muniz Barreiros Filho se revolta na vila de Itapecuru e após infringir derrota aos invasores, parte para a Ilha e inicia a retomada da cidade, só conseguida por Antônio Teixeira de Melo em 28 de fevereiro de 1644 (MEIRELES, 1962).

Os primeiros registros históricos da entrada de escravos no Maranhão datam por volta de 1655 e terminam oficialmente, e de forma lícita, em 1831, após proibição pela Lei Eusébio de Queiroz. A estimativa é que teriam entrado cerca de 187.000 escravos africanos, e que em 1822 correspondiam a 50% da população do Maranhão, mantendo em certo período o maior percentual de negros em relação aos brancos do país. Esses africanos eram principalmente originários de Guiné-Bissau, Togo, Benin, Nigéria e Angola; e em menor monta do Senegal, Gâmbia, Guiné, Alto-Volta, Gana, Congo e dos arquipélagos de Cabo-Verde e de São Tomé e Príncipe, sendo de origem banto (Angola e Congo) e iorubas (Costa da Guiné, Togo, Benin, Nigéria) (MEIRELES, 1983).

A mistura entre homens europeus e mulheres indígenas tornou-se comum e foi até encorajada como estratégia de crescimento da população no Brasil colonial (ALVES-SILVA *et al.*, 2000), em geral mostrando, em quase todas as populações brasileiras, um padrão de acasalamento assimétrico, ocorrendo preferencialmente entre homens europeus e mulheres nativas americanas ou africanas (MANTA *et al.*, 2013). Entretanto, em comunidades quilombolas no Maranhão e na Amazônia outro padrão de acasalamento assimétrico foi observado, ocorrendo entre homens africanos e mulheres nativas americanas (CARVALHO, *et al.*, 2008). No Maranhão, colonizadores portugueses e franceses entraram em contato também com os índios Guajajaras, grupo étnico que vivia as margens do rio Pindaré. Estes, a partir do século XVII também mantiveram contato com a população brasileira já miscigenada e com escravos africanos, sendo mais comum homens Guajajaras acasalando com mulheres

africanas ou mestiças, como visto em estudo de DNA mitocondrial da estrutura óssea da costela de Guajajaras do século XVIII. Nesse período foi também achado um marcador cultural que era a modificação dentária intencional, prática nunca relatada como original dos índios Tupis no Brasil (LEITE *et al.*, 2014).

Assim, no Maranhão foram identificados 3 modelos assimétricos de acasalamento já comprovados em estudos genéticos: a) homem europeu com mulher africana ou ameríndia, b) homem africano com mulher ameríndia e c) homem ameríndio com mulher africana ou mestiça; como descrito no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Modelos de acasalamento assimétrico na população do Maranhão

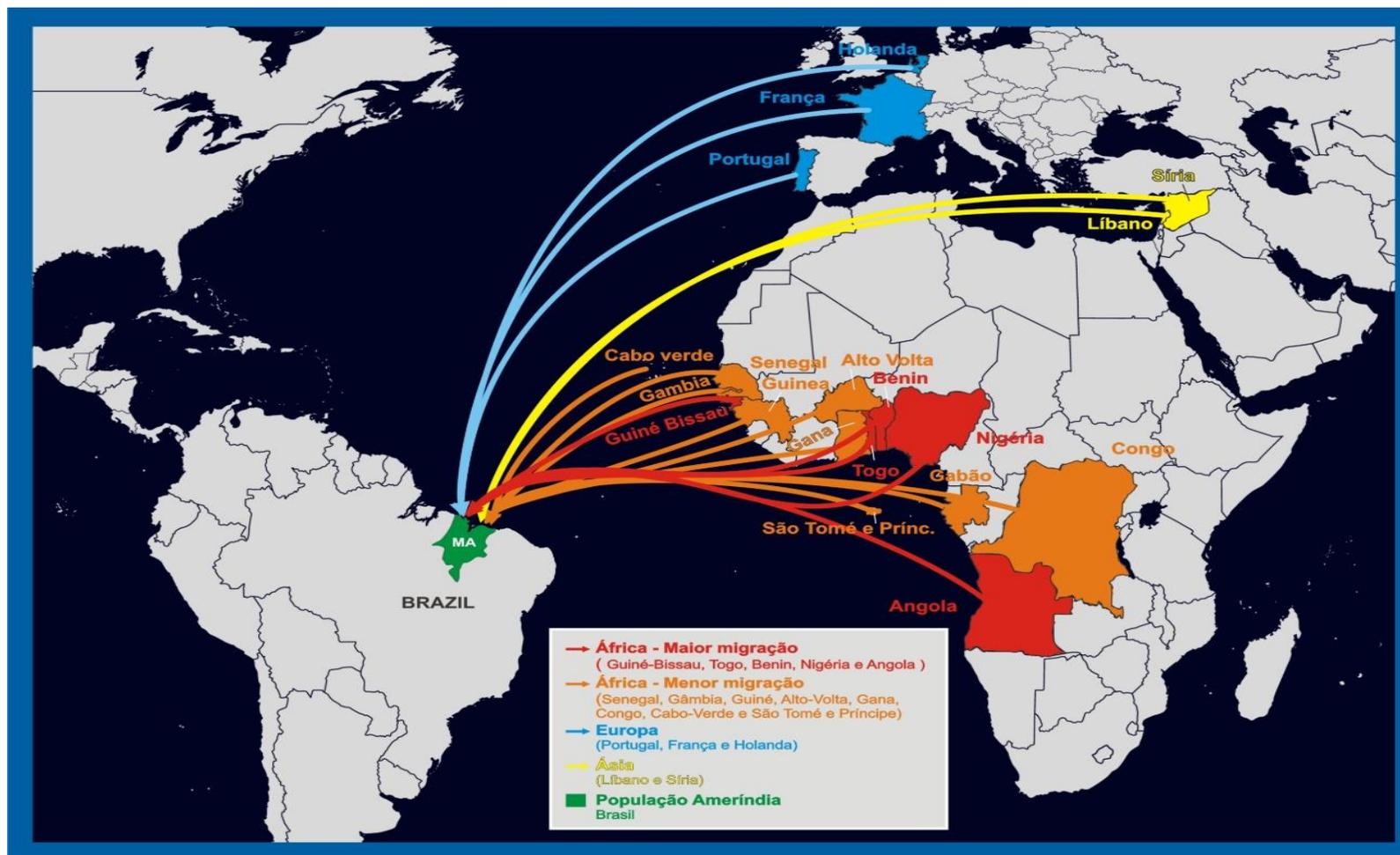
HOMEM	MULHER
Europeu	Ameríndia
Europeu	Africana
Africano	Ameríndia
Ameríndio	Africana
Ameríndio	Mestiça

Fonte: A autora, 2021.

Uma segunda onda de imigração ocorre no Brasil após 1808. No Maranhão a mais expressiva foi dos Libaneses e Sírios, estes últimos em menor número. Os pioneiros chegaram em 1886, e até 1940 já eram 930 imigrantes, que se estabeleceram na capital e em maior número nas cidades do interior (LIMA, 1981). Deve-se assinalar também uma segunda onda de migração portuguesa no início do século 20 até princípio dos anos 70, com a chegada de cerca de 902 portugueses, visando estabelecer-se comercialmente no Maranhão (PORTUGAL, 2020).

Na Figura 1 demonstra-se as principais migrações ocorridas para o Maranhão nas diversas épocas históricas anteriormente relatadas.

Figura 1 – Mapa das Migrações do Maranhão



Fonte: A autora, 2021.

Em estudo genético realizado em 2005 na população de São Luís do Maranhão 42% tinham herança europeia, 39% indígena e 19% africana (FERREIRA *et al.*, 2005). Já no censo brasileiro de 2010, baseado na informação de cor auto referida, o Maranhão apresenta 66,51% de pardos, 22,13% brancos, 9,68% pretos, 1,12% amarelos e 0,55% de indígenas, conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

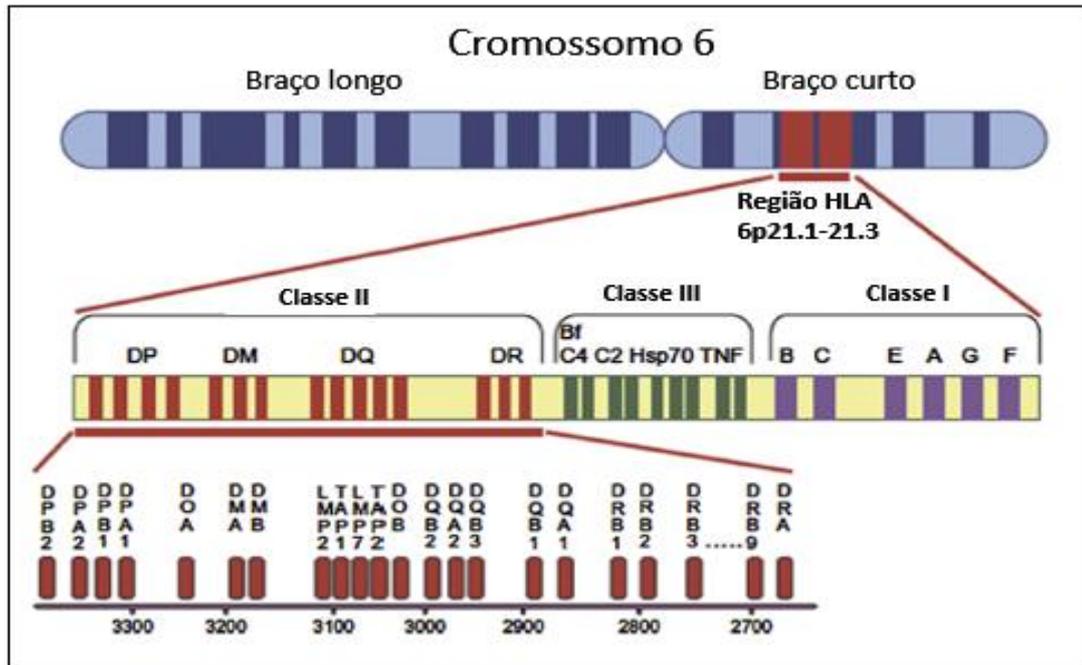
1.2 HLA

O Diabetes Tipo 1 (DM1) é um distúrbio da homeostase da glicose, que se desenvolve como resultado dos efeitos sinérgicos de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que levam à perda da função secretora das células β pancreáticas (KATSAROU *et al.*, 2017; ORAM; REDONDO, 2019). A maioria dos casos é atribuída a uma destruição autoimune das células β e apenas uma pequena minoria tem sua etiologia desconhecida e sem evidências para a autoimunidade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

O DM1 é um distúrbio poligênico, com aproximadamente 60 *loci* genéticos já conhecidos, que se relacionam com a suscetibilidade à doença. Os polimorfismos dos genes dentro do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) - antígeno leucocitário humano (HLA), no cromossomo 6p21, conferem o maior risco (50%) e, juntamente com os demais *loci* não- HLA, representam cerca de 80% do risco genético ao DM1 (CEROLSALETTI; HAO; GREENBAUM, 2019; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019). No risco genético dos genes não- HLA, as maiores contribuições são dos genes INS (insulina) (ORAM; REDONDO, 2019), PTPN22 (tirosina fosfatase linfócito-específica), CTLA4 (antígeno 4 do linfócito T citotóxico) e IL2RA (receptor alfa interleucina 2) (CEROLSALETTI; HAO; GREENBAUM, 2019).

O sistema HLA é formado por genes agrupados didaticamente em 3 grupos: genes da classe I que codificam o HLA-A, HLA-B e HLA-C; os da classe II as moléculas HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP, e os da classe III que não codificam moléculas de histocompatibilidade, como por exemplo as proteínas do complemento C4 e C2, os fatores de necrose tumoral (TNF) α e β , entre outras (Figura 2) (FERNANDES *et al.*, 2003).

Figura 2 - Representação esquemática do Sistema HLA



Nota: Em destaque a região HLA no braço curto do cromossomo 6, com os genes agrupados didaticamente em 3 grupos: genes da classe I, II e III.

Fonte: Adaptada de LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020.

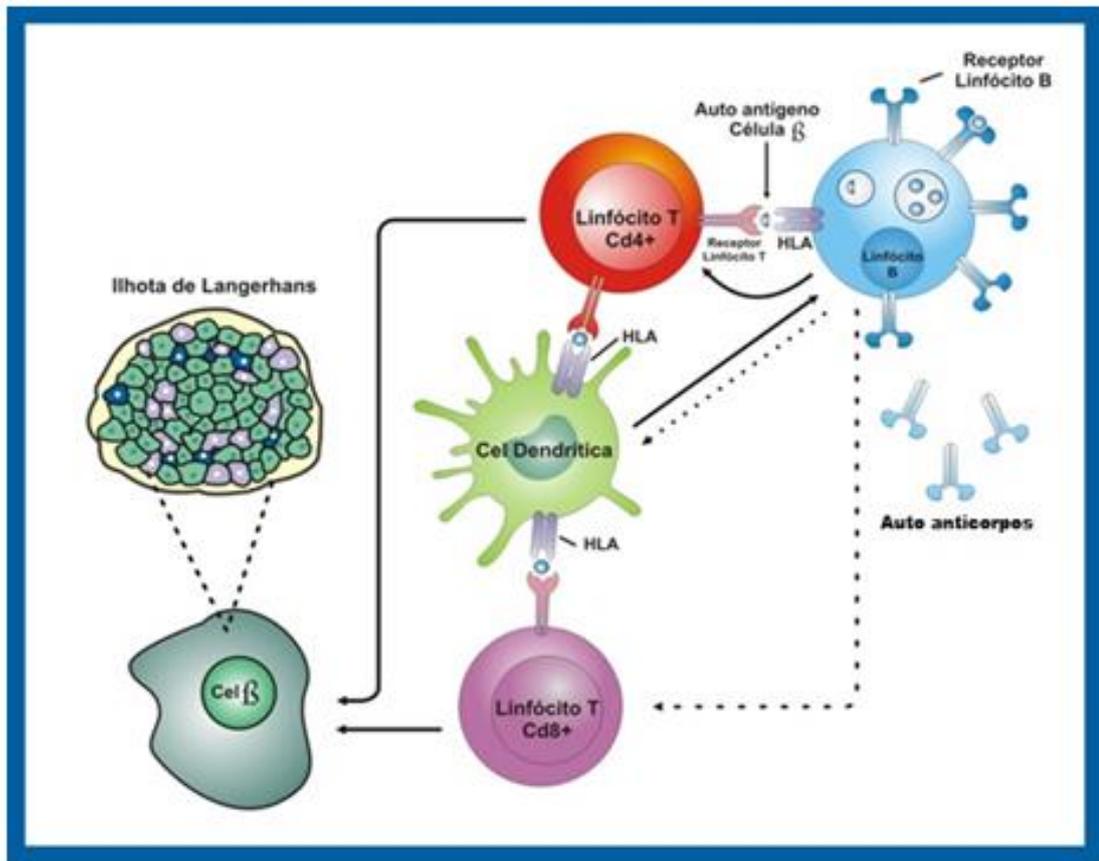
As moléculas de classe I são expressas em quase todas as células, e as da classe II, apenas nos linfócitos B, células dendríticas e macrófagos, chamados em conjunto de células apresentadoras de antígenos (FERNANDES *et al.*, 2003).

O evento desencadeador do processo imune ainda não está muito claro, mas acredita-se que as células dendríticas apresentem um antígeno e ativem uma reação autoimune mediada por linfócitos T e B contra o autoantígeno específico das células β .

Assim, a região HLA da classe II codifica proteínas apresentadoras de antígenos às células T, que são uma das principais células efetoras do processo de destruição autoimune das células β pancreáticas (ATKINSON, 2012; PIETROPAOLO; TOWNS; EISENBARTH, 2012).

A exposição dos linfócitos B aos auto antígenos das células β leva a formação de auto anticorpos, que são utilizados como biomarcadores da doença assintomática (Figura 3) (KATSAROU *et al.*, 2017; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020).

Figura 3 – Fisiopatologia da lesão autoimune do DM1

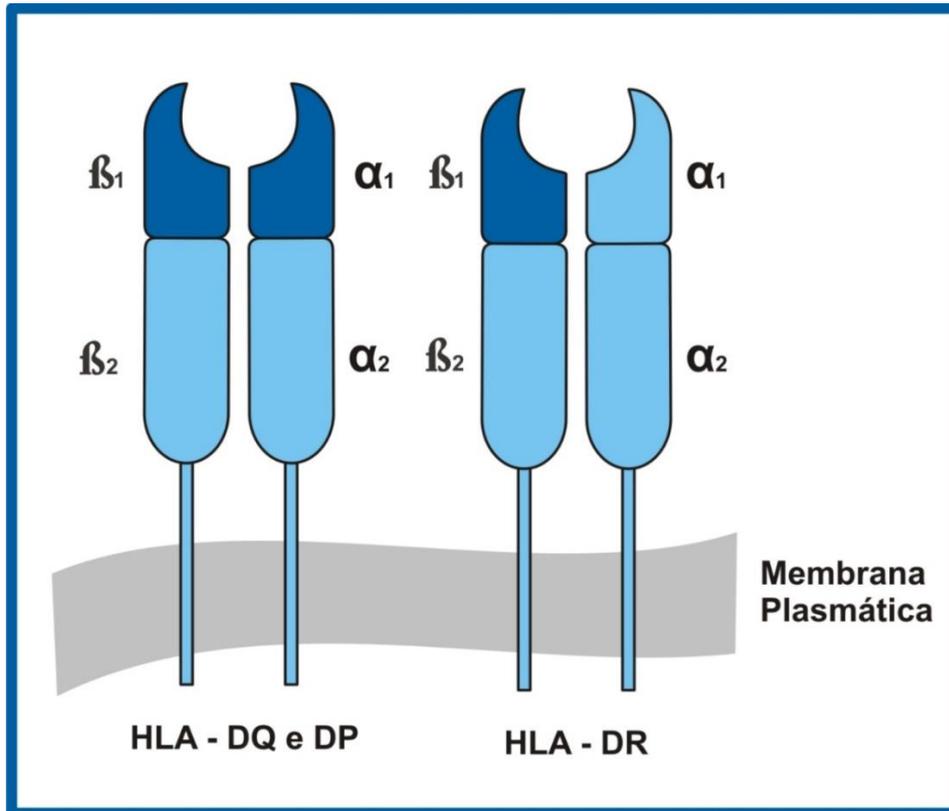


Nota: As células dendríticas apresentam um antígeno e ativam uma reação autoimune mediada por linfócitos T e B contra o autoantígeno específico das células β . Além disso, a exposição de linfócitos B a autoantígenos de células β leva à produção de autoanticorpos direcionados a ilhotas.

Fonte: Adaptada de KATSAROU *et al.*, 2017.

Para o HLA classe II, o heterodímero é formado a partir do produto de 2 genes, assim, o *HLA-DQA1* codifica a cadeia α e *HLA-DQB1* a cadeia β da molécula DQ. Os domínios que apresentam maior polimorfismo nas moléculas HLA-DQ são o $\alpha 1$ e $\beta 1$ e para as moléculas DR é o $\beta 1$, sendo cada variação do gene polimórfico denominado de alelo, como representado na Figura 4 (FERNANDES *et al.*, 2003; NOBLE, 2015).

Figura 4 - Representação dos domínios de maior polimorfismo do HLA classe II

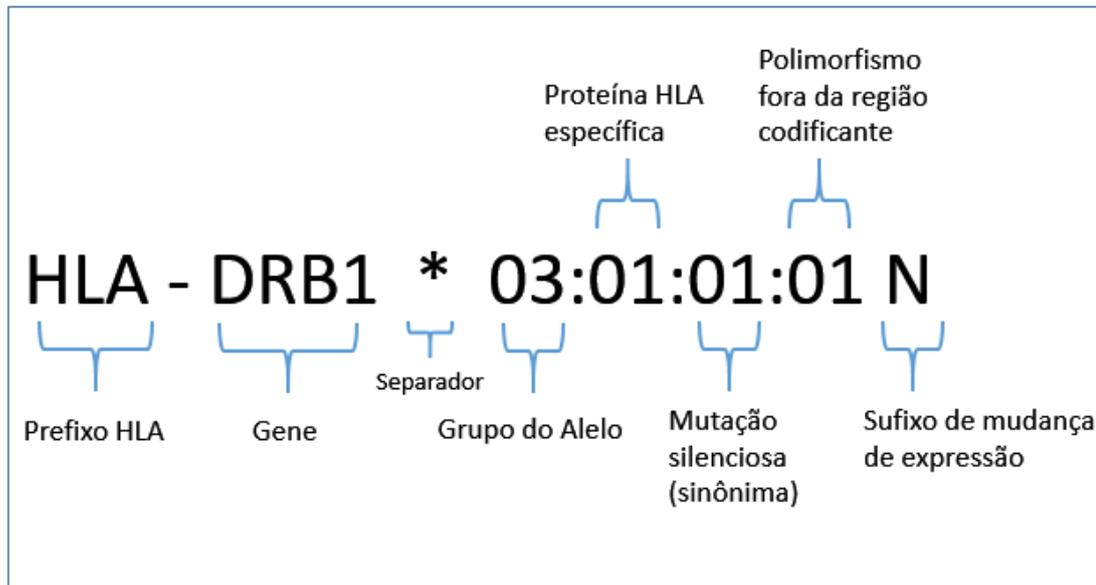


Nota: Moléculas do HLA classe II. Maior polimorfismo ocorre nos domínios α_1 e β_1 do HLA – DQ e DP, e no domínio β_1 do HLA – DR.

Fonte: Adaptada de FERNANDES *et al.*, 2003.

Devido ao grande número de alelos reconhecidos do HLA, 4 campos numéricos separados por dois pontos designam diferentes níveis de resolução (Figura 5), mas as informações mais relevantes na maioria dos estudos, restringe-se aos 2 primeiros campos, ficando designado por exemplo como *DRB1*03:01*. (NOBLE, 2015; TORRES; MORAES, 2011).

Figura 5 - Nomenclatura dos alelos HLA



Nota: Designação de um alelo HLA com a nomenclatura padrão.

Fonte: A autora, 2021.

Como os genes de histocompatibilidade são codominantes, tanto os genes de origem materna como paterna serão expressos. Esses alelos são herdados em bloco devido sua proximidade, e seu conjunto é denominado haplótipo (FERNANDES *et al.*, 2003).

O maior fator de risco genético associado ao DM1 está no sistema HLA, em especial nos genes da classe II, HLA-DR e HLA-DQ (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020). Determinadas combinações de alelos são encontradas em haplótipos específicos dos genes *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* e *HLA-DQB1*, variando entre algumas etnias e conferindo susceptibilidade ou proteção à doença (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020; NOBLE, 2015). Em europeus, por exemplo, o maior risco à doença está associado com os haplótipos *DRB1*04:01/2/4/5-DQA1*03-DQB1*03:02* (também chamado DR4-DQ8) e com *DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01* (DR3-DQ2) (ILONEN *et al.*, 2016; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019). Nessa população aproximadamente 85% dos DM1 tem pelo menos um desses haplótipos (ORAM; REDONDO, 2019) e o risco é maior quando há heterozigose para ambos, DR3/DR4, do que para um deles em homozigose (ILONEN *et al.*, 2016; LEE; HWANG, 2019; NOBLE, 2015; ORAM; REDONDO, 2019). Já em pacientes de origem africana haplótipos adicionais são associados ao risco como *DRB1*09:01-DQA1*03:01-DQB1*02:01* e *DRB1*07:01-DQA1*03:01-DQB1*02:01* (ONENGUT-GUMUSCU *et al.*, 2019). Na população de descendência oriental, como os

japoneses, os haplótipos mais frequentemente associados ao risco de DM1 são *DRB1*04:05-DQA1*03-DQB1*04:01*; *DRB1*09-DQA1*03-DQB1*03:03*; *DRB1*08-DQA1*03-DQB1*03:02* (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020). No Quadro 2 estão apresentados os haplótipos de risco para DM1 mais frequentes nos principais ramos ancestrais.

Quadro 2 - Principais haplótipos frequentemente associados a risco para o diabetes tipo 1

DR	DRB1	DQA1	DQB1	Ancestralidade	Referência
*DR4-DQ8	04:01/2/4/5	03	03:02	Europeia	(ORAM; REDONDO, 2019; LEE; HWANG, 2019; ILONEN <i>et al.</i> , 2016)
*DR3-DQ2	03:01	05:01	02:01	Europeia	
DR09	09:01	03:01	02:01	Africana	(ONENGUT-GUMUSCU <i>et al.</i> , 2019)
DR07	07:01	03:01	02:01	Africana	
DR04	04:05	03	04:01	Oriental	(ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LINDBLADH; SVÄRD; LERNMARK, 2020)
DR09	09	03	03:03	Oriental	
DR08	08	03	03:02	Oriental	

Legenda: * Presente em quase todas as etnias.

Fonte: A autora, 2021.

Assim como alguns haplótipos conferem risco em determinadas populações, outros terão efeitos protetores, como os *DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02* (DR2); *DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06:01*; *DRB1*14-DQA1*01-DQB1*05:03*; *DRB1*07-DQA1*02-DQB1*03:03*; *DRB1*04:03-DQA1*03-DQB1*03:02* nos descendentes europeus (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019); os haplótipos adicionais *DRB1*03-DQA1*04:01-DQB1*04:02* e *DRB1*08-DQA1*04:01-DQB1*03:01* específicos da origem africana e nos descendentes do extremo asiático o *DRB1*04:10-DQA1*03-DQB1*04:02* (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019). No

Quadro 3 estão apresentados os haplótipos de proteção para DM1 mais frequentes nos principais ramos ancestrais.

Quadro 3 - Principais haplótipos frequentemente associados a proteção para o diabetes tipo 1

DR	DRB1	DQA1	DQB1	Ancestralidade	Referência
DR2	15	01:02	06:02	Europeia	(ILONEN; LEMPAINE; VEIJOLA, 2019; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019)
	15	01	06:01	Europeia	
	14	01	05:03	Europeia	
	07	02	03:03	Europeia	
	04:03	03	03:02	Europeia	
	03	04:01	04:02	Africana	(ILONEN; LEMPAINE; VEIJOLA, 2019)
	08	04:01	03:01	Africana	
	04:10	03	04:02	Oriental	(ILONEN; LEMPAINE; VEIJOLA, 2019)

Fonte: A autora, 2021.

É importante também ressaltar que um determinado alelo ou haplótipo pode ter diferentes efeitos, podendo apresentar risco em determinada população e proteção em outra. O haplótipo DR7, como o *DRB1*07:01- DQA1*02:01- DQB1*02:02*, visto frequentemente nos europeus com efeito protetor para DM1, tem na versão *DRB1*07:01- DQA1*03:01- DQB1*02:02*, encontrado em populações africanas, um efeito predisponente ao DM1. Vale também salientar, que em estudo na população brasileira de pacientes com DM1 o *DRB1*07:01 - DQA1*02:01 - DQB1*02:02* foi o haplótipo protetor mais frequente, independentemente da cor/raça autorreferida (SANTOS *et al.*, 2020).

Outro fato que devemos atentar é a importância de estudarmos pelo menos 2 campos dos alelos, pois os alelos *DRB1*04* em sua maioria são de risco, mas especificamente o *DRB1*04:03* é protetor para a doença na população caucasiana e asiática (GOMES; NEGRATO; PEDROSA, 2019; NOBLE, 2015).

1.3 Ancestralidade

Os avanços no estudo da ancestralidade genética trouxeram importante contribuição para o entendimento dos processos de migração e colonização dos povos, além de auxiliar na avaliação dos padrões de variação genética intra e inter populações (MANTA *et al.*, 2013; GIOLO *et al.*, 2012). Usualmente, marcadores genômicos são utilizados para analisar a ancestralidade individual, enquanto marcadores uniparentais do DNA mitocondrial (mtDNA) e do cromossomo Y são úteis para entender a história ancestral humana (CARDENA *et al.*, 2013; PENA *et al.*, 2009).

O Brasil teve sua população formada através da miscigenação entre as etnias europeia, africana e índios nativos americanos. A mistura entre essas raças se deu de forma distinta em cada região brasileira, gerando uma população altamente heterogênea (ALVES-SILVA *et al.*, 2000; GOMES *et al.*, 2018; MANTA *et al.*, 2013). Vários estudos foram realizados para avaliar as influências diferentes de cada etnia nas diversas regiões brasileiras, utilizando diversos painéis de marcadores genéticos, tanto genômicos quanto uniparentais (ALVES-SILVA *et al.*, 2000; SOUZA *et al.*, 2019).

1.3.1 DNA mitocondrial

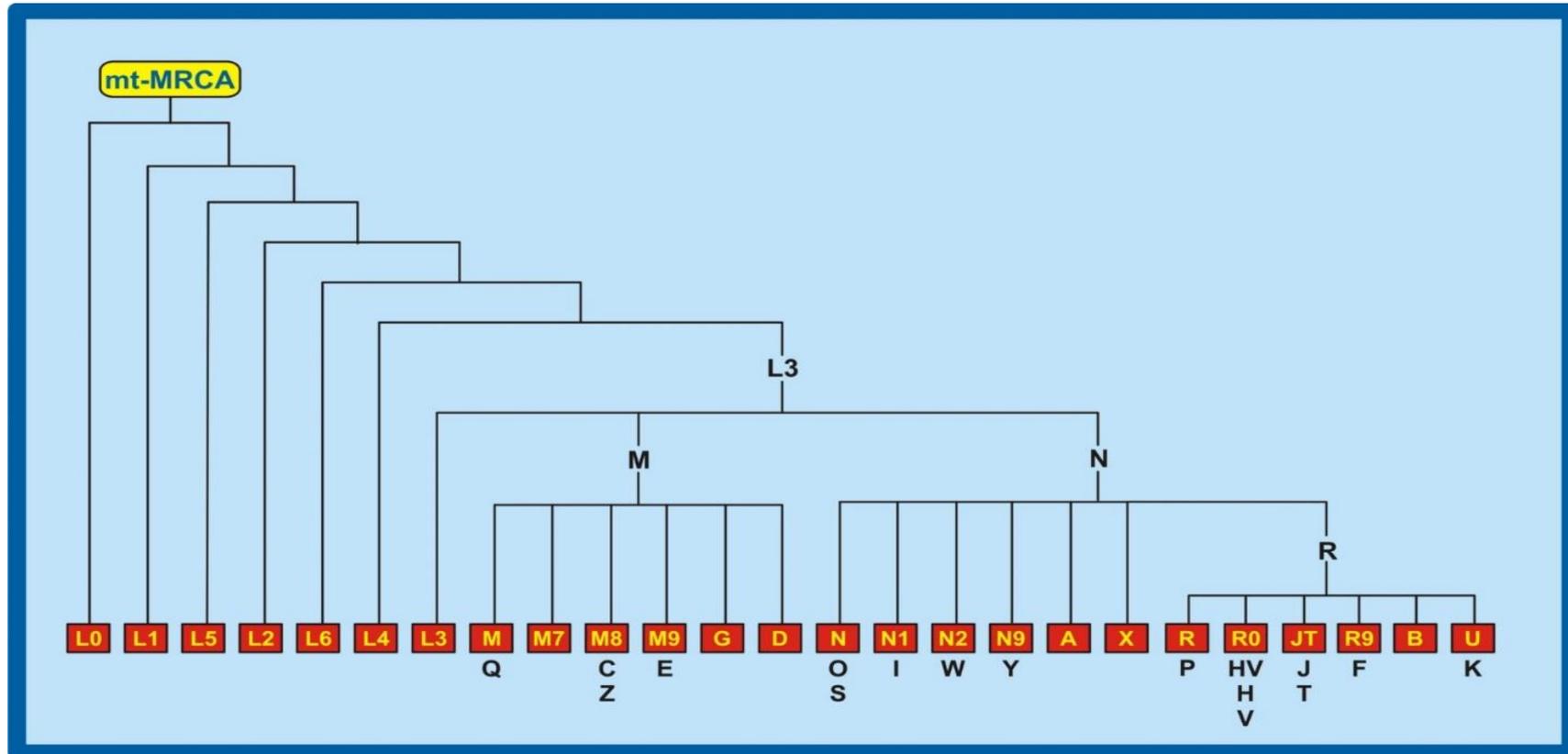
As mitocôndrias são organelas celulares cujo DNA é diferente do DNA nuclear. O genoma mitocondrial é herdado como haplótipo via herança uniparental exclusivamente materna e é desprovido de recombinação, ao contrário do DNA nuclear (AMORIM; FERNANDES; TAVEIRA, 2019; BUTLER, 2012).

Por essa razão o mtDNA, um marcador genético estável, vem sendo utilizado como um instrumento para investigação da ancestralidade materna e pode contribuir para o entendimento do processo de formação das populações (PENA *et al.*, 2009; SCHAAN *et al.*, 2017).

Para essa abordagem genética, cada conjunto específico de polimorfismos determina um haplótipo, que são agrupados de acordo com suas semelhanças em haplogrupos. Os haplogrupos principais (macrohaplogrupos) são nomeados por letras maiúsculas do alfabeto, e depois por caracteres alfanuméricos para indicar subdivisões deste haplogrupo. Para facilitar a

listagem desses haplogrupos, foi proposta uma abordagem filogenética, que fornece a visualização da evolução global do mtDNA a partir de um ancestral africano materno comum (MRCA – acrônimo para Most Recent Common Ancestor), como representado na Figura 6. (AMORIM; FERNANDES; TAVEIRA, 2019; BIANCHI; LIO, 2006; VAN OVEN; KAYSER, 2009).

Figura 6 – Descrição filogenética dos principais haplogrupos mitocondriais



Nota: A raiz da árvore é indicada por mt-MRCA que representa o ancestral matrilinear comum mais recente de todos os seres humanos. Os haplogrupos L são as linhagens específicas da África, e o haplogrupo L3 deu origem aos macrohaplogrupos M, N e R (este último é um ramo de N), que abrange todas as variações observadas fora da África. A nomenclatura evoluiu de tal maneira que as letras C, D, E, G, Q e Z designam linhagens pertencentes a M; letras A, I, S, W, X e Y dentro de N; e as letras B, F, HV, H, J, K, P, T, U e V pertencentes ao ramo R.

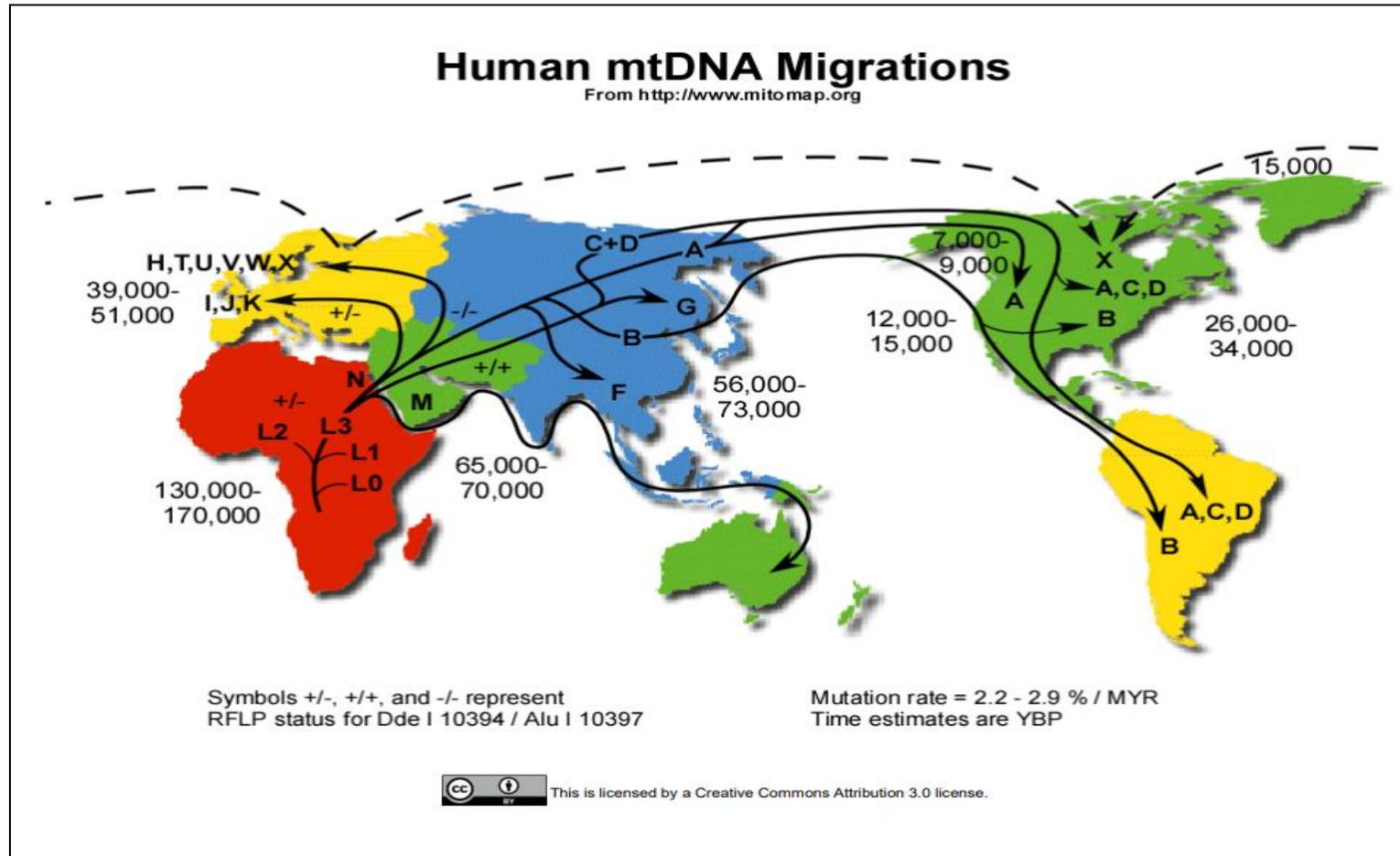
Fonte: Adaptada de VAN OVEN; KAYSER, 2009.

Baseado na avaliação molecular mais completa dos genomas de mtDNA, as sete primeiras bifurcações desta árvore distinguem os ramos africanos (L0-L6). A partir da saída dos ancestrais humanos do continente africano, foram sendo formadas novas populações em outras regiões geográficas, sendo a nova população originada por um pequeno número de precursores (efeito fundador). O mtDNA humano apresenta então, uma importante variação regional, relacionada à fatores como deriva gênica (mudança na frequência dos alelos decorrente de um processo aleatório), efeito fundador, cruzamentos não aleatórios e eventos de seleção natural e mutações (MISHMAR *et al.*, 2003). Com as migrações, diferentes mutações foram ocorrendo ao longo do tempo, diferenciando e distanciando as linhagens.

Praticamente todas as linhagens de mtDNA não africanas derivam de apenas um dos dois ramos do haplogrupo africano L3, dando origem aos ramos M e N. Apesar dos haplogrupos M e N estarem presentes na Ásia, Austrália, Oceania e Américas, a distribuição geográfica de cada um de seus ramos possui uma localização um pouco mais específica (KIVISILD, 2015).

A variação do mtDNA dos ameríndios se dá principalmente entre os haplogrupos A à D e X. Dentre estes, os haplogrupos A, C e D, que correspondem a 58% dos mtDNAs da Sibéria, acredita-se terem chegado à América do norte através da ponte terrestre do estreito de Bering. Já o haplogrupo B, encontrado principalmente na costa asiática, parece ter chegado mais tarde às Américas através de uma rota costeira, sendo quase ausente na Sibéria e raro no norte da América do Norte. O haplogrupo X nos nativos americanos está concentrado na região central do norte da América do Norte e provavelmente também utilizou uma rota pelo extremo norte (MISHMAR *et al.*, 2003). A disseminação dos ramos na América do Norte e do Sul são associadas, principalmente aos haplogrupos A2*, B2*, C1b, C1c, C1d*, C1d1, D1, D4h3a e D4e1c (KIVISILD, 2015). A Figura 7 demonstra esquematicamente a distribuição dos haplogrupos mitocondriais globalmente.

Figura 7 – Mapa das migrações humanas baseados no mtDNA



Fonte: [LOTT, 2019].

Atualmente há vários bancos de dados do genoma mitocondrial, entre eles o Phylotree (VAN OVEN; KAYSER, 2009), o EMPOP (EMPOP..., [2018]) e o Mitomap (FOSWWIKI MITOMAP..., 2020), disponíveis on-line para consultas e aplicações populacionais e forenses (AMORIM; FERNANDES; TAVEIRA, 2019).

Alguns estudos vem sendo realizados para a identificação do padrão matrilinear da população brasileira (ALVES-SILVA *et al.*, 2000; CARDENA *et al.*, 2013; PENA *et al.*, 2009) e especificamente do nordeste (SCHAAN *et al.*, 2017), mas em nenhum deles há a inclusão da população do Estado do Maranhão.

1.3.2 Cromossomo Y

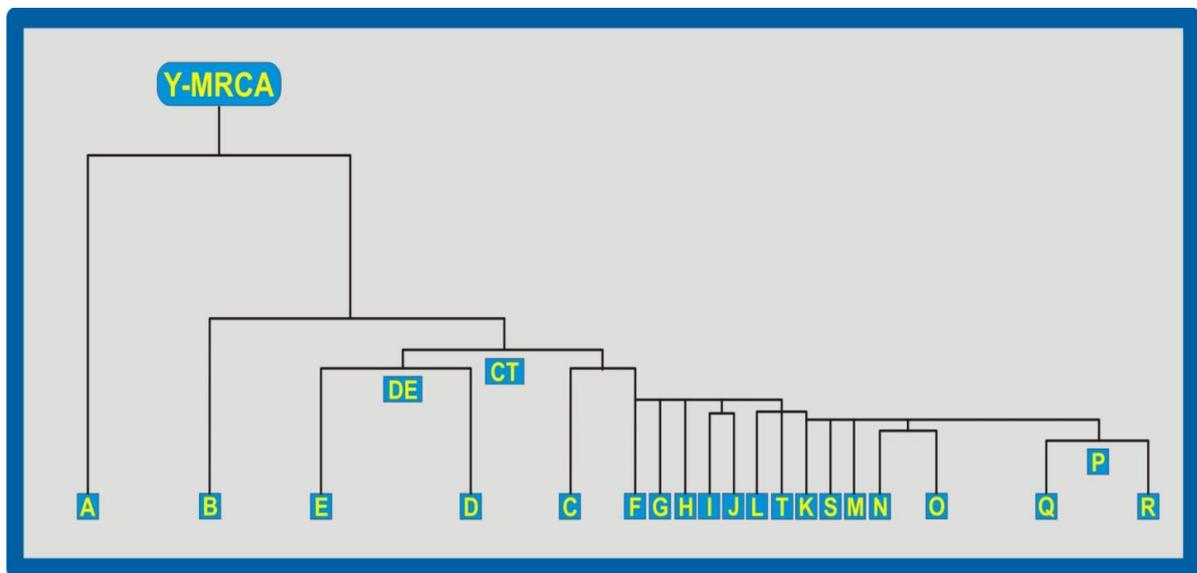
Apenas cerca de 2% do genoma humano é representado pelo cromossomo Y, que possui aproximadamente 60Mb de comprimento. A porção não recombinante (NRY – do inglês *Non-recombining portion of the Y chromosome*) corresponde a cerca de 95% do cromossomo Y, não sofrendo recombinação com o cromossomo X durante a meiose e sendo transmitida praticamente intacta através das linhagens paternas como haplótipos (JOBBLING; TYLER-SMITH, 2003). Baseado nessas características, as avaliações dos polimorfismos do NRY são úteis para análises forenses, de paternidade e ancestralidade das populações (KAYSER, 2017).

Para avaliar os polimorfismos do cromossomo Y pode ser utilizado os marcadores microssatélites ou de repetições curtas em tandem (STR), que determinam a variação dos haplótipos nos haplogrupos e permitem a discriminação entre indivíduos dentro de uma população e inferência biogeográfica de menor tempo (KAYSER, 2017; QUINTANA-MURCI; KRAUSZ; MCELREAVEY, 2001). Há diversas ferramentas online disponíveis para determinar os haplogrupos baseado em um conjunto de haplótipos Y-STR, como o Haplogroup Predictor (HAPLOGROUP PREDICTOR, 2013) e o NevGen Y-DNA Haplogroup Predictor (GENTULA; NEVSKI, 2015).

Na análise do cromossomo Y também são utilizados marcadores chamados Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*), com reduzidas taxas de mutação e por isso adequados a avaliação da ancestralidade geográfica paterna de longo tempo. Muitos estudos de sequenciamento tem determinado grande número de Y- SNPs e estes tem sido organizados numa distribuição filogenética e

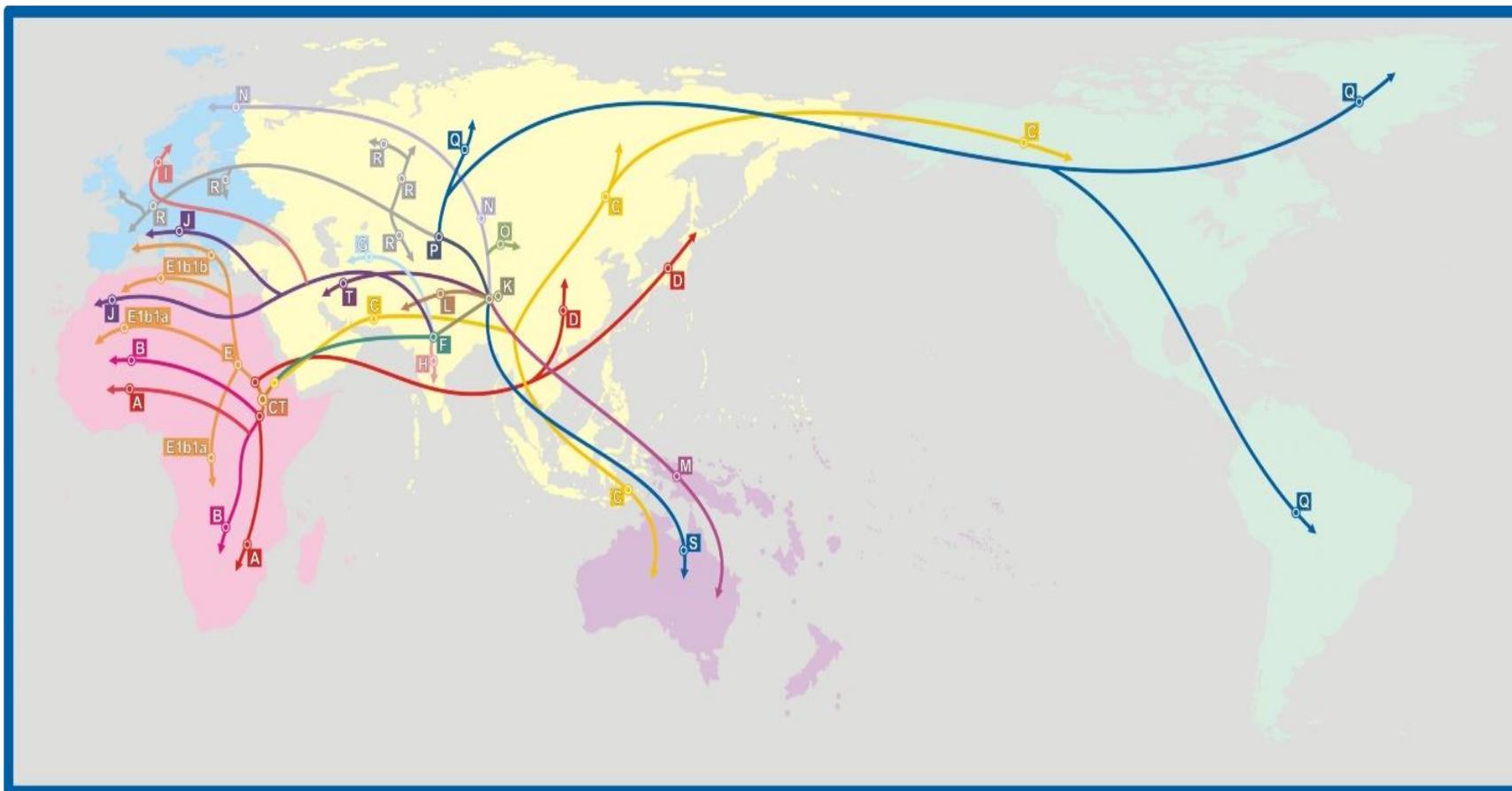
sendo disponibilizado on line pela Sociedade Internacional de Genealogia Genética - *International Society of Genetic Genealogy* (ISOGG) - e de forma resumida no site Phylotree-Y (INTERNATIONAL SOCIETY OF GENETIC GENEALOGY, 2020; PHYLOTREEY, 2013; KAYSER, 2017; OVEN *et al.*, 2013). A determinação dos haplogrupos principais é nomeada por letra maiúscula do alfabeto (Figura 8) e suas subdivisões por letras minúsculas e números, ou como sugerido por Van Oven *et al* em 2013, a utilização do macrohaplogrupo seguido do Y-SNPs mais informativo que dará origem à ramificação (OVEN *et al.*, 2013). Na Figura 9 são listados os principais haplogrupos do cromossomo Y e suas regiões de origem (CHIARONI; UNDERHILL; CAVALLI-SFORZA, 2009; WANG; LI, 2013).

Figura 8 – Descrição filogenética dos principais haplogrupos do cromossomo Y



Fonte: Adaptada de WANG; LI, 2013.

Figura 9 - Principais haplogrupos do cromossomo Y e suas possíveis migrações



Fonte: Adaptada de CHIARONI; UNDERHILL; CAVALLI-SFORZA, 2009; WANG; LI, 2013.

Os haplogrupos A e B são os ramos iniciais da filogenia baseada no cromossomo Y e são essencialmente restritos à África, reforçando a informação de que os humanos modernos surgiram lá, nomeado ancestral comum mais recente do cromossomo Y (Y-MRCA- do acrônimo do inglês Y-chromosomal most recent common ancestor) (CHIARONI; UNDERHILL; CAVALLI-SFORZA, 2009). O haplogrupo E, predominantemente africano, diversificou-se algum tempo depois, e participou da expansão para fora do continente africano, assentando-se na área que se estendia à Arábia e à costa norte do Mediterrâneo, incluindo as variedades do ramo E- M35 e posteriores como E- M78, E- M81 e E- M123. As distribuições dos haplogrupos M e S estão principalmente na Oceania. Os haplogrupos G, H, I, J, T e L estavam geralmente presentes perto da Europa, Oriente Médio e partes do oeste da Ásia com várias extensões, especialmente para a Arábia e a Índia. O Haplogroup R habitava a Ásia Central e Ocidental e grande parte da Europa. O haplogrupo N é frequente em toda a região do extremo norte da Europa (Islândia, Suécia, Noruega, Estônia, Letônia, Lituânia e principalmente a Finlândia) e noroeste da Ásia (Rússia, Mongólia e parte da China) e O no sudeste da Ásia. Os haplogrupos C e Q exibem ascendência asiática e são os únicos a ter se estabelecido na América. É provável que o haplogrupo C tenha entrado na América após o Q, pois de fato, o C é encontrado apenas em pequena parte do norte da América do Norte (CHIARONI; UNDERHILL; CAVALLI-SFORZA, 2009; CRUCIANI *et al.*, 2004)

Alguns estudos foram realizados na população brasileira com o intuito de analisar a ancestralidade da linhagem paterna através de marcadores Y-STR e Y-SNP, destacando a maior participação europeia em todas as regiões, mas com variações entre as linhagens africanas e ameríndias entre as regiões do Brasil. Entretanto, há pouca informação referente a população maranhense (CARVALHO *et al.*, 2010; CARVALHO-SILVA *et al.*, 2001; PALHA; RODRIGUES; SANTOS, 2010; PENA *et al.*, 2009; RESQUE *et al.*, 2016).

1.3.3 Ancestralidade Autossômica

Na avaliação da ancestralidade autossômica pode ser utilizado os Marcadores Informativos de Ancestralidade, *Ancestry Informative Markers* (AIMs), especialmente úteis na determinação da ancestralidade individual e graus de miscigenação. As análises desses

polimorfismos são determinadas através da seleção de marcadores autossômicos do tipo SNPs e também inserções/ deleções (INDELS) (CARDENA *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2019).

Diversos estudos têm sido conduzidos no Brasil com o intuito de determinar a ancestralidade genômica da população e suas diferenças regionais (CARDENA *et al.*, 2013; DE SOUZA *et al.*, 2019; GIOLO *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2018; MANTA *et al.*, 2013;), entretanto, apenas um único estudo avaliou a população de São Luís, capital do Maranhão (FERREIRA *et al.*, 2005).

2 OBJETIVOS

Os objetivos desta tese foram:

- a) analisar os biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 no Estado do Maranhão;
- b) analisar o padrão de ancestralidade autossômica e do cromossomo Y na população geral e em pacientes com DM1 no estado do Maranhão;
- c) aferir o perfil genético do sistema HLA classe II nos pacientes com DM1 no estado do Maranhão;
- d) avaliar a influência da ancestralidade nas frequências genotípicas e alélicas do HLA classe II nos pacientes com DM1 no estado do Maranhão.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), serviço terciário de referência para atendimento do paciente portador de DM1 no estado do Maranhão. Foram consecutivamente recrutados indivíduos com DM1 e controles que aceitaram a participação na pesquisa, mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), no período de outubro de 2016 à julho de 2018.

3.2 Amostra (Participantes do estudo)

A população estudada foi constituída de indivíduos com DM 1 provenientes dos ambulatórios de *Diabetes mellitus* do HU-UFMA.

Os indivíduos do grupo controle para avaliação da ancestralidade foram provenientes do banco de sangue do Centro de Hematologia do Maranhão – HEMOMAR.

Ambos os serviços fazem parte do Sistema Único de Saúde (SUS) do Maranhão.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos maranhenses maiores de 10 anos de idade, com diagnóstico clínico de DM tipo 1 realizado por endocrinologista baseado em sintomatologia clínica clássica (poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal) associada a necessidade de insulinoterapia desde o diagnóstico.

Para os participantes do grupo controle eram critérios de inclusão ser maranhense e estar em boas condições de saúde, sem diabetes ou evidências clínicas ou laboratoriais de

hepatite B e C, AIDS (vírus HIV), doenças associadas aos vírus HTLV I e II, doença de Chagas, malária e doença de Parkinson.

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos com DM1 e com gestação, lactação, história de quadros infecciosos agudos ou cetoacidose diabética nos três meses anteriores à avaliação.

Foram excluídos do grupo controle (indivíduos sem diabetes), aqueles que não estavam aptos a doação de sangue, seguindo as normas estabelecidas pelo Centro de Hematologia do Maranhão – HEMOMAR.

3.5 Avaliação clínica e laboratorial

Os pacientes com DM1 foram submetidos a um inquérito clínico-demográfico através de um questionário padronizado (APÊNDICE B) no qual foram coletados dados relativos a sexo, idade (anos), raça, idade ao diagnóstico (anos), tempo de duração do DM (anos), dieta (características e adesão), nível de atividade física, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, dose diária de insulina, uso de outras medicações, doenças associadas, fase do ciclo menstrual, data da última menstruação e uso de anticoncepcional oral para mulheres. Os pacientes responderam também a um questionário sobre a ancestralidade declarada de seus pais, avós maternos e paternos e bisavós paternos e maternos (APÊNDICE C).

Foi determinada hemoglobina glicada A1c (HbA1c) (por HPLC; valores de referência: 4.0-6.0%).

A extração do DNA dos participantes foi realizada em amostra de sangue periférico utilizando o Kit comercial SP QIA Symphony conforme orientações do fabricante (Qiagen, USA).

3.5.1 Determinação dos alelos HLA

A tipificação dos genes HLA-DRB1, -DQA1 e -DQB1 foi realizada com o PCR-RSSO (LabType de alta resolução - One Lambda Inc., West Hills, EUA), combinado com a tecnologia Luminex, de 152 pacientes com DM1 e 75 dos 286 controles. A definição alélica foi baseada na versão 3.0 da lista *Common and Well Documented* (CWD), e as ambigüidades foram resolvidas por métodos de sequenciamento (HURLEY *et al.*, 2020).

Também incluímos informações sobre as tipificações HLA-DRB1, -DQA1 e -DQB1 de 620 participantes do REDOME da região nordeste do Brasil e comparados para cor autodeclarada em uma proporção de 4: 1 (grupo Controle / DM1). Os critérios de inclusão como doador no REDOME são: ter de 18 a 55 anos de idade; bom estado de saúde; e nenhuma infecção, doença hematológica ou imunológica. Indivíduos que tiveram diagnóstico de câncer ou diabetes com o uso de insulina ou outro medicamento injetável também são excluídos do REDOME (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER..., 2020).

3.5.2 Determinação dos marcadores de ancestralidade autossômica

Para inferência da ancestralidade genômica foi utilizado um painel de 46 marcadores autossômicos informativos de ancestralidade do tipo inserção/deleção (AIM-Indels), amplificado numa única PCR multiplex com o kit Qiagen Multiplex PCR (Qiagen), seguindo as instruções do Qiagen Multiplex PCR Handbook (QUIAGEN, 2011). Foi utilizado um painel de 46 AIMS com o protocolo descrito por Pereira *et al.* (PEREIRA *et al.*, 2012). A detecção dos polimorfismos nos fragmentos gerados foi feita por eletroforese capilar no sequenciador automático ABI 3500 (Life Technologies). A genotipagem foi realizada por dois analistas independentes usando o GeneMapper Analysis Software v.4.1 (Life Technologies) e os resultados foram comparados para consistência. O software Structure v.2.3.3 foi utilizado para estimar a ancestralidade e o painel HGDP-CEHP foi utilizado como referência de populações ancestrais (PEREIRA *et al.*, 2012). Foram designadas três populações (K=3), sendo elas: europeia, africana e ameríndia. As frequências alélicas dos 46 AIM – INDELS genotipados foram comparadas com um banco de dados de uma população brasileira saudável

para os mesmos marcadores de todas as regiões geográficas do Brasil (MANTA *et al.*, 2013).

3.5.3 Análise dos marcadores moleculares do Cromossomo Y

Para a determinação dos haplótipos e haplogrupos da amostra deste estudo foi realizada a análise dos 26 marcadores STR do cromossomo Y pertencentes ao kit comercial Yfiler® Plus (Thermo Fisher Scientific Inc), amplificados em um único PCR multiplex e seguido de eletroforese capilar, de acordo com a metodologia indicada pelo protocolo do fabricante. A análise dos produtos de amplificação e a nomeação dos alelos foram realizadas através do programa GeneMapper versão 4.1 (Life Technologies), ao comparar os alelos detectados com os alelos do Yfiler® Plus Allelic Ladder.

A determinação dos haplogrupos foi realizada por meio de dois softwares disponíveis gratuitamente, o Haplogroup Predict (HAPLOGROUP Predictor, 2013) e o NevGen Y-DNA Haplogroup Predictor (GENTULA; NEVSKI, 2015), baseado no conjunto de haplótipos Y-STR oriundos dos resultados obtidos no Yfiler® Plus.

3.5.4 Análise dos marcadores moleculares do DNA mitocondrial (mtDNA)

Por meio de iniciadores (primers) específicos, a região controle do mtDNA foi amplificada por (PCR), correspondendo às regiões hipervariáveis 1, 2 e 3 (HV1, HV2 e HV3). Realizou-se purificação enzimática utilizando ExoSAP-IT (Applied Biosystems) com o objetivo de remover os resíduos da reação de amplificação. A reação de sequenciamento foi realizada com o kit Big Dye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems), e também utilizou primers específicos para a região controle do mtDNA. A técnica de eletroforese capilar foi utilizada por meio do sequenciador automático Applied Biosystems™ 3500 Series Genetic Analyzer (Applied Biosystems, CA, USA) para definir a sequência de bases que compreende a região controle do mtDNA de cada amostra. As sequências obtidas foram analisadas através do programa computacional SeqScape® Software v2.5 (Applied Biosystems), e alinhadas com a Sequência de Referência de Cambridge revisada (rCRS) para determinação das

mutações (ANDREWS *et al.*, 1999). Para definir o haplogrupo mitocondrial, foi utilizada a base de dados populacional EMPOP mtDNA database v4/R12 (HUBER; PARSON; DÜR, 2018; PARSON; DÜR, 2007). Todas as análises foram realizadas seguindo as diretrizes da ISFG (PARSON *et al.*, 2014) e Scientific Working Group on DNA Analysis Methods (SCIENTIFIC WORKING GROUP ON DNA ANALYSIS METHODS, 2020).

3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando os recursos do software SPSS versão 26.0 (IBM, Chicago, IL, EUA). Inicialmente, a estatística descritiva foi realizada por meio do cálculo de medidas de frequência, tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão e intervalo interquartilico). A normalidade das variáveis numéricas foi avaliada por meio do teste de Shapiro Wilk. Após este procedimento, o teste t de Student independente e ANOVA one-way seguido pelo post-hoc Bonferroni foram selecionados para a análise comparativa de variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram analisadas com os testes Qui-quadrado, exato de Fisher e Qui-quadrado com correção de Bonferroni. A medida Odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram usados para estimar a associação. Além disso, o software Triplot versão 4.1.2 foi usado para construir os diagramas triangulares com o perfil de ancestralidade genotípica. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5%.

Adicionalmente, o software Minitab 19 (Minitab, LLC., State College, PA, EUA) foi usado para realizar a análise de componentes principais específicos de ancestralidade (ASPCA) em genomas haplóides provenientes do painel de 46 marcadores INDEL. Esta análise foi realizada para inferir a origem subcontinental da população estudada com base em dados de marcadores autossômicos. Para executar a ASPCA nos grupos geográficos de referência, a amostra do Maranhão foi combinada com amostras provenientes de diferentes regiões: africanos 1 (Angola, Botswana, Namíbia, África do Sul, Lesoto, República Centro-Africana, Congo, Quênia), africanos 2 (Senegal e Nigéria), europeus (França, Itália, Rússia, Ilhas Orkney), México (Maya e Pima), Colômbia, e nativos americanos (Karitiana, Surui, Santa Isabel e Terena). Para executar o ASPCA com amostras de referência brasileiras, combinamos a amostra do Maranhão com os nativos americanos (Karitiana, Suruí, Santa

Isabel e Terena); e amostras urbanas provenientes do Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul), Norte (Amazonas), Nordeste (Alagoas e Pernambuco), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina) e Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) (PEREIRA *et al.*, 2012).

4 RESULTADOS

4.1 Visão geral da amostra do estudo

A Tabela 1 mostra a distribuição e a análise comparativa dos dados demográficos e clínicos. Os participantes do grupo controle eram mais velhos e apresentavam maior frequência de negros do que os indivíduos com DM1.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos da população estudada

Variável	DM1 (n=152)	Controle (n=286)	Valor P
Dados demográficos			
Sexo, masculino [n (%)]	79 (52.0)	146 (51.0)	0.853
Idade em anos [média ±dp]	25.1 ±10.6	32.9 ±10.2	<0.001
Cor/raça autorreferida [n (%)]			0.001
Branco	44 (29.0)	63 (22.0)	
Preto	9 (5.9)	54 (18.9)	
Pardo	99 (65.1)	167 (58.4)	
Indígena	0 (0)	2 (0.7)	
Duração do diabetes (anos)	11.3 ± 8.1		
Idade no diagnóstico de diabetes (anos)	13.7 ± 8.7		
Índice de massa corporal (kg/m ²)	22.6 ± 7.5		
Dados Laboratoriais			
HbA1c (%)	9.0 ± 2.3		
Dose de Insulina (UI\Kg)	0.8 ± 0.3		

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1); hemoglobina glicada(HbA1c).

Nota: Os dados são apresentados como número (porcentagem), média ± desvio padrão.

Fonte: A autora, 2021.

A análise comparativa da cor / raça dos familiares relatada pelos grupos DM1 e controle mostrou maior frequência de negros no grupo controle para cor/raça referida da mãe (15,7% versus 8,6% P = 0,02). Esses dados são descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Cor /raça dos familiares informado pelos participantes do grupo DM1 e controle do Maranhão

Variável	DM1	Controle	Valor <i>P</i>
	(n=152)	(n=286)	
	n (%)	n (%)	
Cor/raça referida			
Pai			0.086
Branco	42 (27.6)	84 (29.4)	
Preto	18 (11.8)	57 (19.9)	
Pardo	85 (55.9)	135 (47.2)	
Amarelo	0 (0.0)	1 (0.3)	
Indígena	1 (0.7)	5 (1.8)	
Desconhecido	6 (3.9)	4 (1.4)	
Mãe			0.010
Branco	44 (28.9)	98 (34.3)	
Preto	13 (8.6)	45 (15.7)	
Pardo	94 (61.8)	131 (45.8)	
Amarelo	0 (0.0)	4 (1.4)	
Indígena	0 (0.0)	6 (2.1)	
Desconhecido	1 (0.7)	2 (0.7)	
Avô Materno			0.183
Branco	45 (29.6)	77 (27.0)	
Preto	19 (12.5)	60 (21.1)	
Pardo	70 (46.1)	105 (36.8)	
Amarelo	0 (0.0)	1 (0.3)	
Indígena	1 (0.7)	3 (1.1)	
Desconhecido	17 (11.2)	39 (13.7)	
Avó Materna			0.609
Branco	61 (40.1)	108 (37.8)	
Preto	15 (9.9)	37 (12.9)	
Pardo	60 (39.5)	107 (37.4)	
Amarelo	0 (0.0)	2 (0.7)	
Indígena	2 (1.3)	9 (3.2)	
Desconhecido	14 (9.2)	23 (8.0)	
Avô Paterno			0.824
Branco	43 (28.3)	80 (28.0)	
Preto	21 (13.8)	51 (17.8)	
Pardo	48 (31.6)	87 (30.4)	
Amarelo	0 (0.0)	1 (0.3)	
Indígena	1 (0.7)	3 (1.1)	
Desconhecido	39 (25.7)	64 (22.4)	
Avó Paterna			0.192
Branco	55 (36.2)	94 (32.9)	
Preto	13 (8.6)	44 (15.4)	
Pardo	54 (35.5)	91 (31.8)	
Amarelo	0 (0.0)	2 (0.7)	
Indígena	1 (0.7)	7 (2.4)	
Desconhecido	29 (19.1)	48 (16.8)	

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

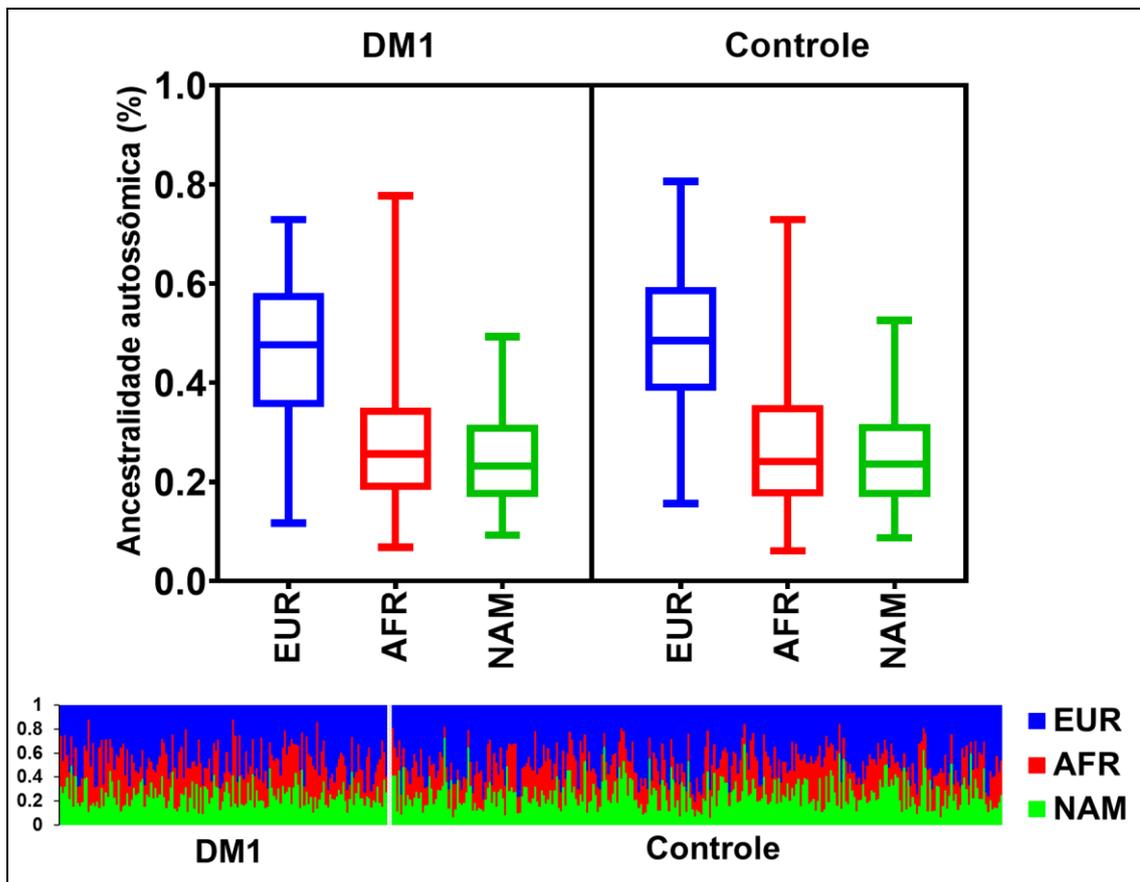
Nota: Os dados são apresentados em números (porcentagem). Negrito indica significância estatística ($P < 0,05$).

Fonte: A autora, 2021.

4.2 Análise de ancestralidade autossômica e do cromossomo Y

Nenhuma diferença significativa foi detectada na proporção de ancestralidade autossômica entre DM1 e controles. A ascendência europeia era a mais alta em ambos os grupos, seguida por africana e nativa americana em igual proporção. A distribuição da ancestralidade autossômica é ilustrada na Figura 10. A ancestralidade do cromossomo Y europeu predominou em ambos os grupos. A proporção de ancestralidade autossômica e do cromossomo Y em DM1 e controles são mostradas na Tabela 3.

Figura 10 - Proporções de boxplot (a) e individual (b) das estimativas de ancestralidade para os pacientes com DM1 e grupo controle, usando 46 AIM-Indel



Legenda: europeu (EUR); Africano (AFR); nativo americano (NAM); diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: As estimativas de ancestralidade foram obtidas por meio do STRUCTURE.

Fonte: A autora, 2021.

Tabela 3 - Distribuição dos marcadores de ancestralidade dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão

Marcadores de Ancestralidade	DM1 (n=152)	Controle (n=286)	P valor
Ancestralidade autossômica			
Europeu	47.3 [35.1-72.9]	48.5 [38.4-59.3]	0.147
Africano	25.6 [18.4-34.8]	24.1 [17.1-35.5]	0.125
Nativo Americano	23.1 [16.9-31.5]	23.5 [16.9-31.7]	0.891
Cromossomo Y (n (%))			
Europeu	67 (84.8)	124 (87.3)	
Africano	7 (8.9)	14 (9.9)	
Nativo Americano	5 (6.3)	4 (2.8)	

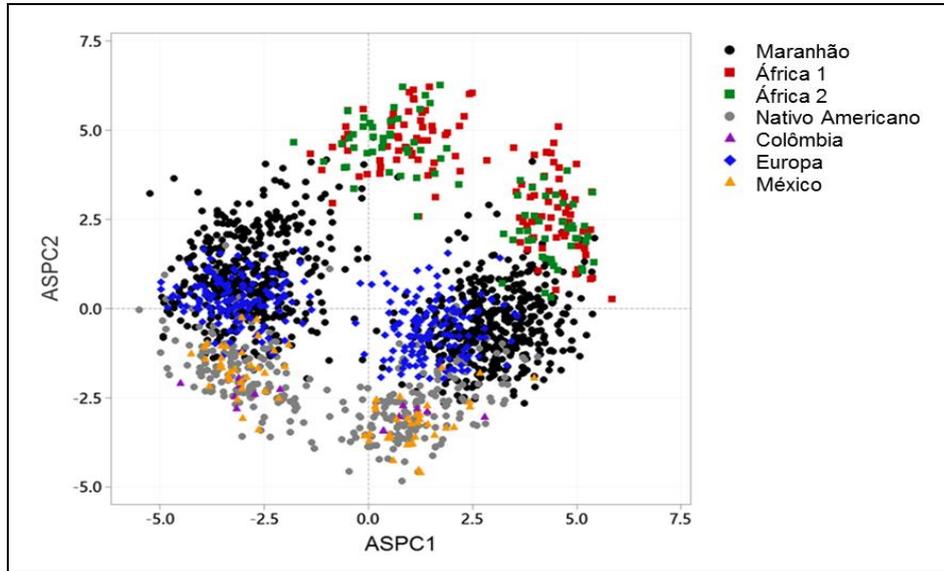
Legenda: diabetes tipo 1 (DM1)

Nota: Os dados são apresentados como número (porcentagem), mediana [IQR].

Fonte: A autora, 2021.

A Figura 11 exibe a ancestralidade específica da amostra completa do Maranhão combinada com conjuntos de dados europeus, latino-americanos, africanos e nativos brasileiros (PEREIRA *et al.*, 2012). A análise revelou que as amostras do Maranhão eram heterogêneas. A maior parte das amostras maranhenses são agrupadas com europeus, e o Maranhão agrupa-se mais com nativos americanos do que com africanos. Explorando a ancestralidade específica em amostras haplóides brasileiras, a ASPCA (análise de componentes principais específicos de ancestralidade) revelou que as amostras brasileiras se agrupam com grupos nativos americanos e urbanos. A amostra total do Maranhão foi semelhante a outros agrupamentos urbanos brasileiras e observou-se amostras haplóides mais próximas do nativo americano (Figura 12).

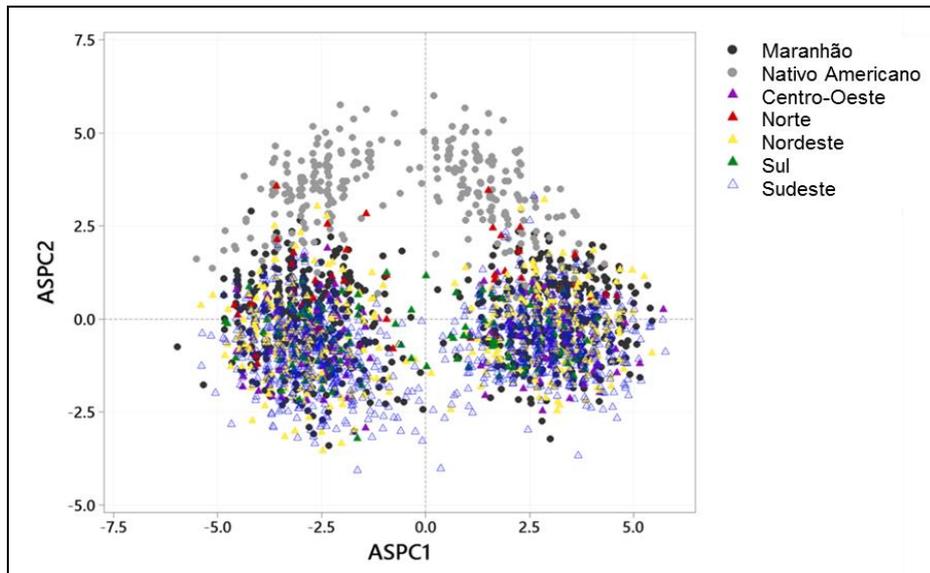
Figura 11 - Ancestralidade específica por análise de componentes principais de indivíduos misturados e grupos geográficos de referência



Nota: África 1 (Angola, Botsuana, Namíbia, África do Sul, Lesoto, República Centro-Africana, Congo, Quênia), África 2 (Senegal, Nigéria) Europa (França, Itália, Rússia, Ilhas Orkney), México (Maia e Pima), Nativa Americana brasileira (Karitiana, Suruí, Santa Isabel e Terena).

Fonte: A autora, 2021.

Figura 12 - Ancestralidade específica por análise de componentes principais de indivíduos misturados e grupos de referência brasileiros

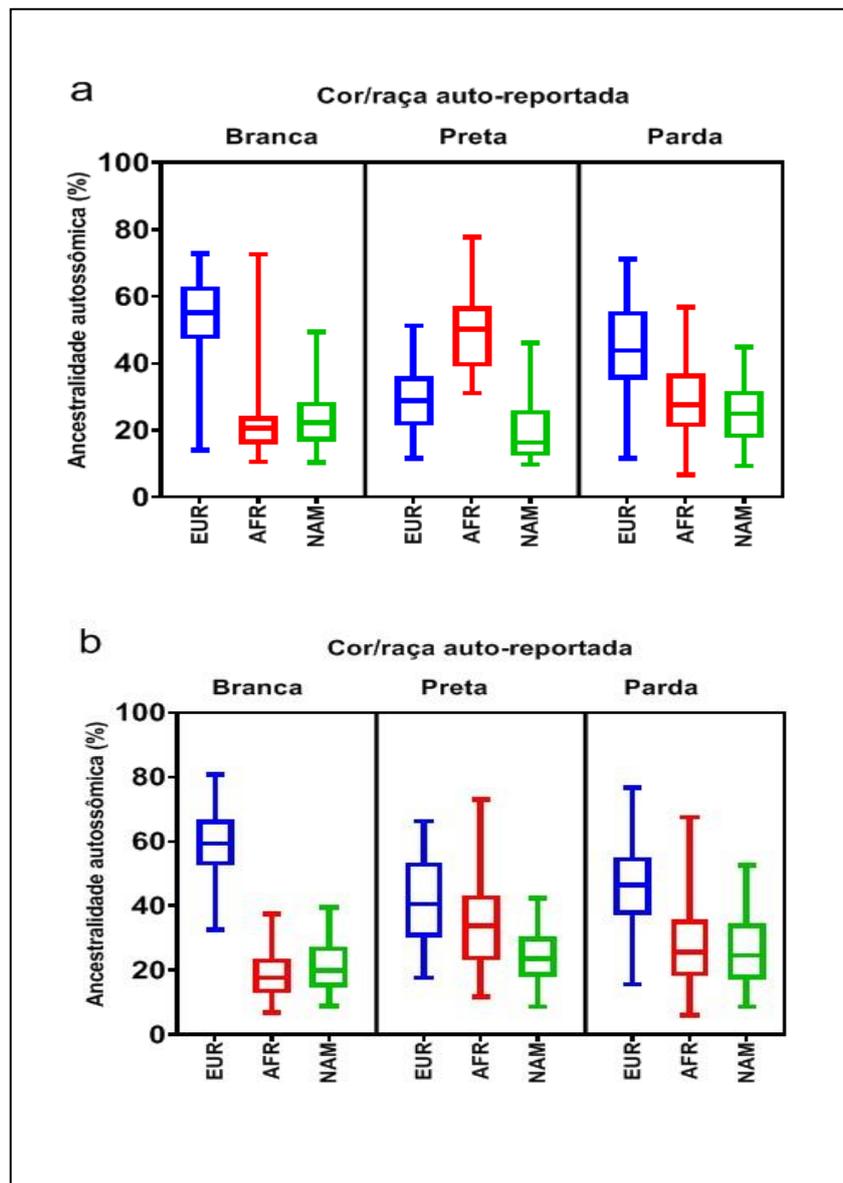


Nota: Nativos americanos (Karitiana, Suruí, Santa Isabel e Terena), e amostras urbanas do Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul), Norte (Amazonas), Nordeste (Alagoas e Pernambuco), Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina), e Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo).

Fonte: A autora, 2021.

A Figura 13 expressa a distribuição da ancestralidade autossômica de acordo com a cor/raça autodeclarada nos dois grupos de estudo. Em ambos os grupos (DM1 e controle), a ancestralidade europeia foi predominante entre os brancos e pardos autodeclarados ($P < 0,05$). Além disso, uma proporção estatisticamente maior de ascendência africana foi observada em pacientes com DM1 que se autodeclararam negros ($P < 0,05$) e uma proporção maior de ascendência africana e europeia ($P < 0,05$) entre os autodeclarados como negros no grupo controle.

Figura 13 - Box-plot representando ancestralidade autossômica dentro de grupos de cor/raça



Legenda: europeu (EUR); Africano (AFR); nativo americano (NAM); auto-reportada em pacientes com DM1 (a) e grupo controle (b).

Fonte: A autora, 2021.

Na análise dos haplogrupos do cromossomo Y, observamos que R1b foi o mais frequente em ambos os grupos, seguido por E1b1b no grupo DM1 e por E1b1a no grupo controle, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Haplogrupos do cromossomo Y dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão

Haplogrupo Predictor	DM1 (n=79)		Controle (n=143*)	
	n	%	n	%
E Total	21	26.58%	24	16.78%
E1a	1	1.27%	0	0.00%
E1b1a	6	7.59%	14	9.79%
E1b1b	14	17.72%	10	6.99%
G2a	5	6.33%	4	2.80%
I Total	7	8.86%	15	10.49%
I1	2	2.53%	4	2.80%
I2a	5	6.33%	9	6.29%
I2b	0	0.00%	2	1.40%
J Total	7	8.86%	13	9.09%
J1	3	3.80%	6	4.20%
J2a	1	1.27%	6	4.20%
J2b	3	3.80%	1	0.70%
N	1	1.27%	0	0.00%
Q	5	6.33%	4	2.80%
R Total	32	40.51%	80	55.94%
R1a	1	1.27%	2	1.40%
R1b	31	39.24%	78	54.55%
T	1	1.27%	3	2.10%

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: Negrito indica os haplogrupos Y mais prevalentes. *em 3 amostras a determinação do haplogrupo Y não foi obtida devido ao controle de qualidade.

Fonte: A autora, 2021.

A análise comparativa da ancestralidade autossômica de acordo com as categorias do cromossomo Y está descrita na Tabela 5. No grupo DM1, houve diferenças estatisticamente significativas no Y africano e no Y europeu; em ambas as categorias, a porcentagem de ancestralidade autossômica europeia era maior do que a africana ou nativa americana ($P < 0,001$). No grupo controle, os pacientes com Y africano mostraram um nível mais alto de ancestralidade autossômica europeia do que a ancestralidade autossômica nativa americana ($P < 0,001$), e os pacientes com Y europeu mostraram maior ancestralidade autossômica europeia do que africana ou nativa americana ($P = 0,003$).

Tabela 5 - Análise comparativa da ancestralidade autossômica e ancestralidade do cromossomo Y dos grupos DM1 e controle do estado do Maranhão

Grupo	Ancestralidade autossômica			Valor <i>P</i>
	Europeu	Africano	Nativo Americano	
	Med [IQR]	Med [IQR]	Med [IQR]	
DM1				
Cromossomo Y				
Europeu	49.4 [36.8–55.8] ^a	24.4 [18.8–31.2] ^b	26.2 [21.2–35.5] ^b	<0.001
Africano	53.2 [52.3–66.2] ^a	21.1 [15.4–34.0] ^b	15.8 [13.7–25.7] ^b	<0.001
Nativo Americano	39.2 [38.4–42.3]	25.1 [22.0–40.4]	31.0 [21.8–35.7]	0.133
Controle				
Cromossomo Y				
Europeu	48.2 [36.3–59.2] ^a	23.0 [16.1–35.3] ^b	23.9 [16.4–32.0] ^b	0.003
Africano	44.8 [30.1–54.5] ^a	29.0 [18.7–48.3] ^{ab}	25.1 [18.8–31.9] ^b	<0.001
Nativo Americano	44.1 [30.0–59.2]	21.9 [18.1–31.6]	28.0 [22.6–38.4]	0.129

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil [IQR]. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre as categorias do cromossomo Y (teste ANOVA port-hoc Bonferroni). Negrito indica significância estatística ($P < 0,05$).

Fonte: A autora, 2021.

4.3 Análise do HLA e sua relação com os marcadores de ancestralidade genética

Os alelos *HLA-DRB1* mais frequentes (Tabela 6) foram *03:01* (29,61%), *07:01* (10,2%) e *04:05* (9,21%). Os alelos *DQA1* mais frequentes (Tabela 6) foram *05:01* (29,14%), *03:01* (26,82%) e *02:01* (9,93%). Os alelos *DQB1* mais frequentes (Tabela 6) foram *03:02* (32,57%), *02:01* (26,32%), *02:02* (11,84%). Para os alelos *DRB1* (Tabela 6), foram observadas frequências mais altas de *DRB1*04* (30,26%) e *DRB1*03* (29,93%).

Tabela 6 - Os alelos *HLA-DRB1*, *-DQA1* e *-DQB1* mais frequentes (> 5% da frequência) em pacientes com DM1 do estado do Maranhão, Brasil

Alelo HLA	n	%
<i>DRB1*</i>		
<i>01</i>	22	7.24%
<i>03</i>	91	29.93%
<i>03:01</i>	90	29.61%
<i>04</i>	92	30.26%
<i>04:01</i>	21	6.91%
<i>04:04</i>	18	5.92%
<i>04:05</i>	28	9.21%
<i>07:01</i>	31	10.20%
<i>DQA1*</i>		
<i>01:01</i>	27	8.94%
<i>01:02</i>	19	6.29%
<i>03:01</i>	81	26.82%
<i>03:02</i>	21	6.95%
<i>05:01</i>	88	29.14%
<i>05:05</i>	18	5.96%
<i>DQB1*</i>		
<i>02:01</i>	80	26.32%
<i>02:02</i>	36	11.84%
<i>03:01</i>	19	6.25%
<i>03:02</i>	99	32.57%
<i>05:01</i>	29	9.54%

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: Negrito indica os alelos HLA mais prevalentes.

Fonte: A autora, 2021.

Para genótipos *DRB1* (Tabela 7), a combinação mais frequente foi *DRB1*03 / DRB1*04* (26,32%) seguido por *DRB1*03 / DRB1*03* (8,85%).

Tabela 7 - Distribuição dos genótipos *HLA-DRB1 / DRB1* em pacientes com DM1 no estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência)

Genótipo <i>HLA-DRB1/DRB1</i>	n	%
<i>DRB1*01/DRB1*10</i>	2	1.32%
<i>DRB1*01/DRB1*13</i>	2	1.32%
<i>DRB1*01/DRB1*03</i>	5	3.29%
<i>DRB1*01/DRB1*04</i>	6	3.95%
<i>DRB1*03/DRB1*03</i>	13	8.55%
<i>DRB1*03/DRB1*04</i>	40	26.32%
<i>DRB1*03/DRB1*07</i>	8	5.27%
<i>DRB1*03/DRB1*09</i>	2	1.32%
<i>DRB1*03/DRB1*11</i>	2	1.32%
<i>DRB1*03/DRB1*13</i>	4	2.63%
<i>DRB1*03/DRB1*16</i>	2	1.32%
<i>DRB1*04/DRB1*04</i>	9	5.92%
<i>DRB1*04/DRB1*07</i>	9	5.92%
<i>DRB1*04/DRB1*08</i>	7	4.61%
<i>DRB1*04/DRB1*09</i>	3	1.97%
<i>DRB1*04/DRB1*10</i>	2	1.32%
<i>DRB1*04/DRB1*11</i>	2	1.32%
<i>DRB1*04/DRB1*13</i>	4	2.63%
<i>DRB1*07/DRB1*07</i>	2	1.32%
<i>DRB1*07/DRB1*13</i>	2	1.32%
<i>DRB1*07/DRB1*15</i>	2	1.32%

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: Negrito indica os genótipos *HLA-DRB1/DRB1* mais prevalentes.

Fonte: A autora, 2021.

Para os haplótipos *HLA* (Tabela 8), os mais frequentes foram *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01* (8,22%) e *DRB1*03:01 ~ DQA1*03:01 ~ DQB1*02:01* (7,89%).

Tabela 8 - Distribuição dos haplótipos *HLA-DRB1 ~ DQA1 ~ DQB1* em pacientes com DM1 no estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência)

<i>HLA-DRB1~DQA1~DQB1</i>	n	%
<i>03:01~02:01~02:01</i>	8	2.63%
<i>03:01~03:01~02:01</i>	24	7.89%
<i>03:01~03:02~02:01</i>	10	3.29%
<i>03:01~05:01~02:01</i>	25	8.22%
<i>04:01~03:01~03:02</i>	8	2.63%
<i>04:01~05:01~03:02</i>	7	2.30%
<i>04:02~05:01~03:02</i>	7	2.30%
<i>04:04~05:01~03:02</i>	10	3.29%
<i>04:05~03:01~03:02</i>	8	2.63%
<i>04:05~05:01~03:02</i>	11	3.62%
<i>07:01~02:01~02:02</i>	7	2.30%
<i>07:01~05:01~02:02</i>	8	2.63%

Legenda: diabetes tipo 1 (DM1).

Nota: Negrito indica os haplótipos mais prevalentes.

Fonte: A autora, 2021.

O genótipo *HLA* mais frequente foi *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01* (7,24%) homozigoto na amostra estudada (Tabela 9).

Tabela 9 - Frequências de genótipos *HLA* em pacientes com DM1 no Estado do Maranhão, Brasil (> 1% de frequência)

Genótipo		n	%
<i>DRB1~DQA1~DQB1</i>	<i>DRB1~DQA1~DQB1</i>		
<i>01:01~01:01~02:01</i>	<i>03:01~05:01~05:01</i>	2	1.32%
<i>01:01~01:01~03:02</i>	<i>04:05~03:01~05:01</i>	3	1.97%
<i>01:02~01:01~02:01</i>	<i>03:01~05:01~05:01</i>	3	1.97%
<i>01:02~01:01~05:01</i>	<i>10:01~01:01~05:01</i>	2	1.32%
<i>03:01~02:01~02:01</i>	<i>07:01~05:01~02:02</i>	8	5.26%
<i>03:01~03:01~02:01</i>	<i>04:01~05:01~03:02</i>	6	3.95%
<i>03:01~03:01~02:01</i>	<i>04:02~05:01~03:02</i>	7	4.61%
<i>03:01~03:01~02:01</i>	<i>04:04~05:01~03:02</i>	7	4.61%
<i>03:01~03:01~03:02</i>	<i>04:04~05:01~03:02</i>	3	1.97%
<i>03:01~03:02~02:01</i>	<i>04:05~05:01~03:02</i>	9	5.92%
<i>03:01~03:02~03:02</i>	<i>04:05~05:01~03:02</i>	2	1.32%
<i>03:01~05:01~02:01</i>	<i>03:01~05:01~02:01</i>	11	7.24%
<i>04:01~03:01~03:02</i>	<i>04:05~03:01~03:02</i>	3	1.97%
<i>04:01~03:01~03:02</i>	<i>08:07~04:01~04:02</i>	3	1.97%
<i>04:04~02:01~02:02</i>	<i>07:01~03:01~03:02</i>	2	1.32%
<i>04:05~02:01~02:02</i>	<i>07:01~03:01~03:02</i>	3	1.97%
<i>04:07~01:01~03:02</i>	<i>10:01~03:01~05:01</i>	2	1.32%
<i>07:01~01:02~02:02</i>	<i>15:03~02:01~06:02</i>	2	1.32%
<i>07:01~02:01~02:02</i>	<i>09:01~03:01~02:02</i>	2	1.32%

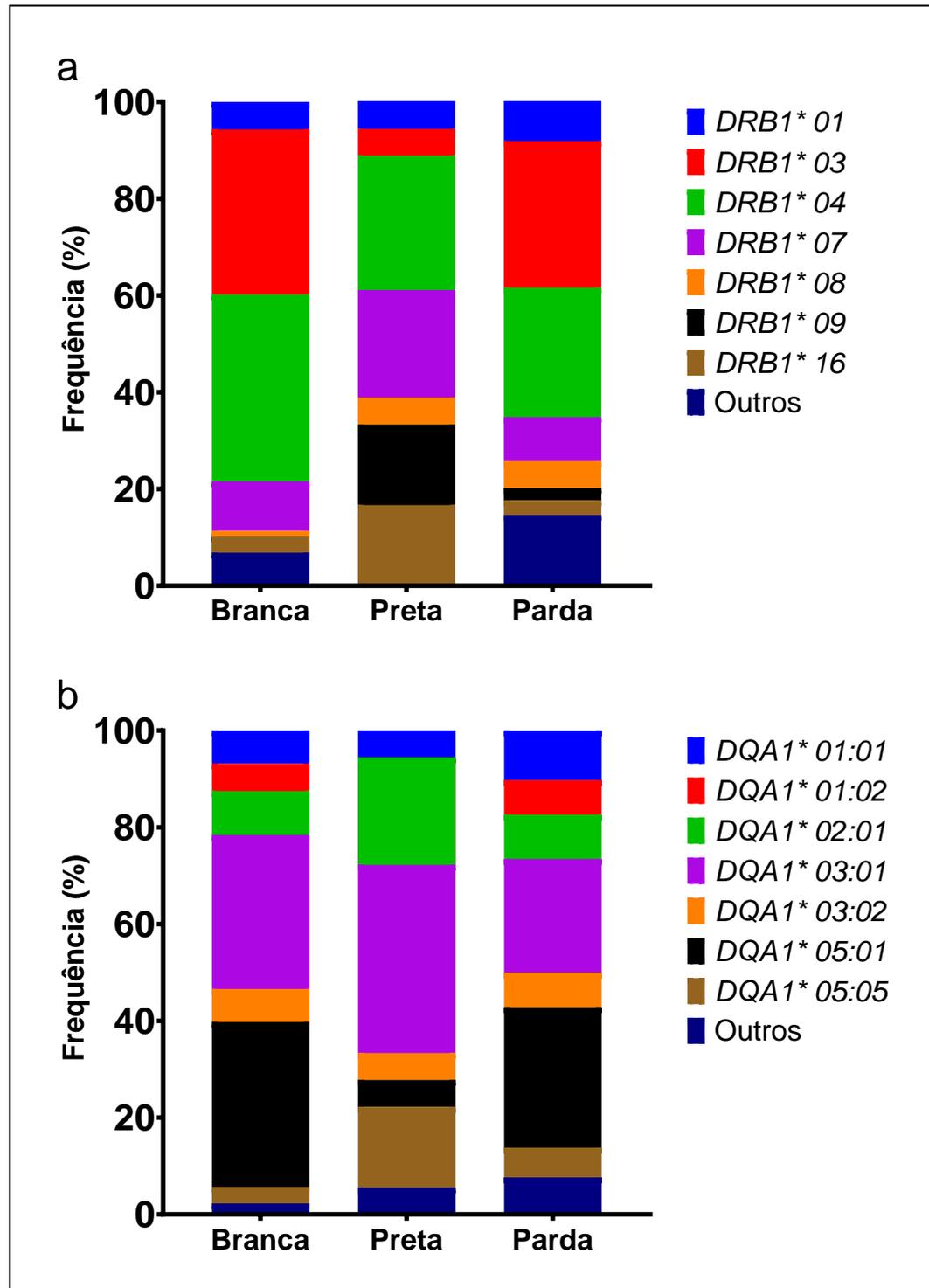
Nota: Negrito indica as categorias mais prevalentes.

Fonte: A autora, 2021.

A Figura 14 mostra a distribuição do *HLA-DQA1* de acordo com a cor/raça autodeclarada. Houve uma distribuição desigual entre as categorias de cor/raça. Entre os autodeclarados negros, a maior frequência foi do *03:01*, enquanto entre pardos e brancos foi do *05:01*.

Quando comparados com os controles / REDOME selecionados, os alelos *DRB1*03* e *DRB1*04* apresentaram uma odds ratio de risco para DM1 na amostra avaliada. Por outro lado, os alelos *DRB1*08*, *DRB1*11*, *DRB1*13*, *DRB1*14* e *DRB1*15* demonstraram uma odds ratio de proteção para DM1 (Tabela 10). O odds ratio dos alelos *HLA-DRB1* para risco e proteção para DM1 na amostra estudada são descritos na Tabela 10. Os alelos *HLA-DQA1 03:01*, *03:02*, *05:03* e *05:05* mostraram uma odds ratio de risco para DM1. Enquanto os alelos *DQA1*01: 01*, *01:02*, *01:03* e *04:01* revelaram uma odds ratio de proteção para DM1 (Tabela 10). Os alelos *HLA-DQB1*02: 01*, *03:02* e *03:19* mostraram uma odds ratio de risco para DM1. Enquanto os alelos *03:01*, *03:03*, *04:02*, *05:01*, *05:03*, *06:02*, *06:03* mostraram uma odds ratio de proteção para DM1 (Tabela 10).

Figura 14 - Distribuição dos alelos *HLA-DRB1* (a) e *HLA-DQA1* (b) segundo cor / raça autodeclarada em pacientes com DM1 no Estado do Maranhão



Fonte: A autora, 2021.

Tabela 10 - Distribuição da frequência alélica do *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* e *HLA-DQB1* em indivíduos com DM1 e Controle / REDOME

Alelos HLA	DM1 n (%)	Controle/REDOME n (%)	OR [95% CI]	Valor P
<i>DRB1</i>*				
01	22 (7.24)	117 (9.44)	0.74 [0.46–1.20]	0.230
03	91 (29.93)	94 (7.58)	5.20 [3.77–7.19]	<0.001*
04	92 (30.26)	165 (13.31)	2.82 [2.10–3.79]	<0.001*
07	31 (10.2)	167 (13.47)	0.72 [0.48–1.09]	0.126
08	13 (4.28)	98 (7.90)	0.52 [0.28–0.94]	0.028*
09	8 (2.63)	32 (2.58)	1.02 [0.46–2.23]	1.000
10	4 (1.32)	27 (2.18)	0.59 [0.20–1.72]	0.337
11	9 (2.96)	132 (10.65)	0.25 [0.12–0.50]	<0.001*
12	1 (0.33)	8 (0.65)	0.50 [0.06–4.07]	1.000
13	14 (4.61)	173 (13.95)	0.29 [0.17–0.52]	<0.001*
14	2 (0.66)	56 (4.52)	0.14 [0.03–0.57]	0.001*
15	5 (1.64)	101 (8.15)	0.18 [0.07–0.46]	<0.001*
16	12 (3.95)	70 (5.65)	0.68 [0.36–1.28]	0.236
<i>DQA1</i>*				
01:01	27 (8.94)	169 (13.63)	0.61 [0.40–0.94]	0.024*
01:02	19 (6.29)	188 (15.16)	0.37 [0.22–0.60]	<0.001*
01:03	5 (1.66)	82 (6.61)	0.23 [0.09–0.58]	<0.001*
02:01	30 (9.93)	169 (13.63)	0.69 [0.46–1.04]	0.079
03:01	81 (26.82)	209 (16.85)	1.79 [1.33–2.40]	<0.001*
03:02	21 (6.95)	0 (0)	-	<0.001*
04:01	10 (3.31)	98 (7.90)	0.39 [0.20–0.76]	0.004*
04:02	0 (0)	1 (0.08)	-	1.000
05:01	88 (29.14)	322 (25.97)	1.16 [0.87–1.53]	0.292
05:03	2 (0.66)	0 (0)	-	0.038*
05:05	18 (5.96)	0 (0)	-	<0.001*
05:10	0 (0)	1 (0.8)	-	1.000
06:01	1 (0.33)	1 (0.8)	4.08 [0.25–65.65]	0.355
<i>DQB1</i>*				
02:01	80 (26.32)	83 (6.69)	4.97 [3.54–6.98]	<0.001*
02:02	36 (11.84)	157 (12.66)	0.92 [0.62–1.36]	0.698
03:01	19 (6.25)	255 (20.56)	0.25 [0.15–0.41]	<0.001*
03:02	99 (32.57)	134 (10.81)	3.98 [2.95–5.37]	<0.001*
03:03	5 (1.64)	57 (4.60)	0.34 [0.13–0.87]	0.018*
03:04	0 (0)	2 (0.16)	-	1.000
03:19	3 (0.99)	0 (0)	-	0.007*
04:01	0 (0)	1 (0.08)	-	1.000
04:02	12 (3.95)	112 (9.03)	0.41 [0.22–0.76]	0.003*
05:01	29 (9.54)	161 (12.98)	0.70 [0.46–1.07]	0.001*
05:02	3 (0.99)	17 (1.37)	0.71 [0.20–2.46]	0.780
05:03	0 (0)	21 (1.69)	-	0.022*
06:01	0 (0)	4 (0.32)	-	1.000
06:02	6 (1.97)	109 (8.79)	0.20 [0.09–0.47]	<0.001*
06:03	5 (1.64)	78 (6.29)	0.24 [0.10–0.62]	0.001*
06:04	6 (1.97)	29 (2.34)	0.84 [0.34–2.04]	0.698
06:09	1 (0.33)	17 (1.37)	0.23 [0.03–1.79]	0.227
06:11	0 (0)	2 (0.16)	-	1.000
06:38	0 (0)	1 (0.08)	-	1.000

Legenda: Odds ratio (OR); intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Nota: * Diferença estatisticamente significativa (P < 0,05). Controle / REDOME = Amostras do banco de dados REDOME.

Fonte: A autora, 2021.

A Tabela 11 mostra a distribuição dos alelos *HLA-DRB1-DQA1* e *-DQB1* em pacientes com DM1 de acordo com a ancestralidade do cromossomo Y. O cromossomo Y europeu apresentou uma frequência maior de *DRB1*03* e *DRB1*04*, enquanto o *DRB1*01* e *DRB1*16* foram os mais frequentes no Y nativo americano ($P < 0,001$). Para o Y europeu, as categorias mais frequentes foram *DQA1 03:01* e *05:01*, enquanto para os nativos americanos foi *01:01*. Na ancestralidade Y europeia e africana, as frequências mais altas foram observadas para *DQB1 02:01* e *03:02*, enquanto para o nativo americano a frequência mais alta foi *05:01*.

Tabela 11 - Distribuição de frequência alélica de *HLA-DRB1*, *-DQA1* e *-DQB1* em indivíduos com DM1 de acordo com a ancestralidade do cromossomo Y

Alelos HLA	Ancestralidade do cromossomo Y			Valor P		
	EUR (n = 134)	AFR (n = 14)	NAM (n = 10)	EUR versus AFR	EUR versus NAM	AFR versus NAM
	n (%)	n (%)	n (%)			
<i>DRB1*</i>				0.785	<0.001*	0.525
<i>01</i>	6 (4.5)	2 (14.4)	3 (30.0)			
<i>03</i>	36 (26.9)	4 (28.6)	2 (20.0)			
<i>04</i>	47 (35.1)	4 (28.6)	1 (10.0)			
<i>07</i>	14 (10.4)	1 (7.1)	0 (0)			
<i>08</i>	9 (6.7)	0 (0)	0 (0)			
<i>13</i>	7 (5.2)	1 (7.1)	0 (0)			
<i>16</i>	5 (3.7)	1 (7.1)	3 (30.0)			
Outros	10 (7.5)	1 (7.1)	1 (10.0)			
<i>DQA1*</i>				0.277	0.108	0.499
<i>01:01</i>	8 (6.1)	2 (14.3)	3 (30.0)			
<i>01:02</i>	10 (7.6)	1 (7.1)	2 (20.0)			
<i>01:03</i>	3 (2.3)	0 (0)	0 (0)			
<i>02:01</i>	12 (9.1)	1 (7.1)	0 (0)			
<i>03:01</i>	42 (31.8)	2 (14.3)	1 (10.0)			
<i>03:02</i>	5 (3.8)	3 (21.4)	0 (0)			
<i>04:01</i>	6 (4.5)	0 (0)	0 (0)			
<i>05:01</i>	35 (26.5)	4 (28.6)	2 (20.0)			
<i>05:03</i>	2 (1.5)	0 (0)	0 (0.0)			
<i>05:05</i>	9 (6.8)	1 (7.1)	2 (20.0)			
<i>DQB1*</i>				0.963	0.086	0.374
<i>02:01</i>	31 (23.1)	4 (28.6)	2 (20.0)			
<i>02:02</i>	12 (9.0)	2 (14.3)	0 (0)			
<i>03:01</i>	12 (9.0)	1 (7.1)	2 (20.0)			
<i>03:02</i>	49 (36.6)	4 (28.6)	1 (10.0)			
<i>03:03</i>	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)			
<i>03:19</i>	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)			
<i>04:02</i>	7 (5.2)	0 (0)	0 (0)			
<i>05:01</i>	9 (6.7)	2 (14.3)	3 (30.0)			
<i>05:02</i>	2 (1.5)	0 (0)	1 (10.0)			
<i>06:02</i>	3 (2.2)	0 (0)	0 (0)			
<i>06:03</i>	2 (1.5)	0 (0)	1 (10.0)			
<i>06:04</i>	4 (3.0)	1 (7.1)	0 (0)			

Nota: EUR = cromossomo Y europeu. AFR = cromossomo Y africano. NAM = cromossomo Y nativo americano. Outros = *DRB1 * 09, 10, 11, 14, 15*. * Diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).

Fonte: A autora, 2021.

Houve diferenças significativas na distribuição do genótipo *DRB1**/*DRB1** entre a categoria do cromossomo Y ($P = 0,015$). Os dados mostraram que os genótipos homocigotos *DRB1**03 ou *DRB1**04 foram detectados apenas em Y europeu. A frequência dos genótipos homocigotos *DRB1**03 e *DRB1**04 e do genótipo heterocigoto *DRB1**03 / *DRB1**04 foi de 44,9% em pacientes Y europeus (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos genótipos *HLA-DRB1* * / *DRB1* * em pacientes com DM1 de acordo com o cromossomo Y

<i>HLA-DRB1</i> */ <i>DRB1</i> *	EUR (n = 67)		AFR (n = 7)		NAM (n = 5)	
	n	%	n	%	n	%
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *01	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *03	0	0.0	1	14.3	0	0
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *04	1	1.5	2	28.6	1	20
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *07	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *08	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *13	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *01/ <i>DRB1</i> *16	0	0.0	0	0.0	1	20
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *03	6	9.0	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *04	18	26.9	1	14.3	1	20
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *07	3	4.5	1	14.3	0	0
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *08	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *11	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *03/ <i>DRB1</i> *16	1	1.5	0	0.0	1	20
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *04	6	9.0	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *07	5	7.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *08	5	7.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *09	0	0.0	1	14.3	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *10	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *11	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *13	3	4.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *04/ <i>DRB1</i> *16	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *07/ <i>DRB1</i> *11	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *07/ <i>DRB1</i> *13	2	3.0	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *07/ <i>DRB1</i> *15	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *07/ <i>DRB1</i> *16	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *08/ <i>DRB1</i> *11	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *08/ <i>DRB1</i> *16	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *11/ <i>DRB1</i> *13	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *11/ <i>DRB1</i> *16	0	0.0	0	0.0	1	20.00
<i>DRB1</i> *13/ <i>DRB1</i> *16	0	0.0	1	14.3	0	0
<i>DRB1</i> *14/ <i>DRB1</i> *14	1	1.5	0	0.0	0	0
<i>DRB1</i> *15/ <i>DRB1</i> *16	1	1.5	0	0.0	0	0

Nota: EUR = cromossomo Y europeu. AFR = cromossomo Y africano. NAM = cromossomo Y nativo americano. Teste do qui-quadrado ($P = 0,015$).

Fonte: A autora, 2021.

A análise mostrou que E1b1b e R1b foram mais frequentes em *DRB1*03*, e R1b foi mais frequente em *DRB1*04*, mas sem significância estatística ($P = 0,326$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos alelos *DRB1* * em indivíduos com DM1 de acordo com o haplogrupo do cromossomo Y

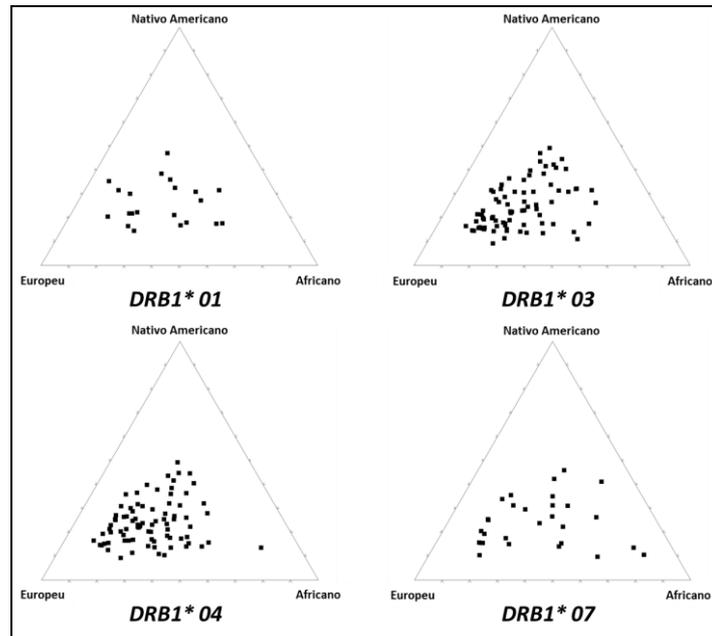
HLA	Haplogrupo do cromossomo Y													
	E1b1a		E1b1b		G2a		I2a		Q		R1b		Outros	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>DRB1*01</i>	2	18.2	0	0	0	0	1	9.1	3	27.3	2	18.2	3	27.3
<i>DRB1*03</i>	4	9.5	10	23.8	4	9.5	6	14.3	2	4.8	10	23.8	6	14.3
<i>DRB1*04</i>	3	5.8	9	17.3	3	5.8	1	1.9	1	1.9	26	50.0	9	17.3
<i>DRB1*07</i>	1	6.7	2	13.3	1	6.7	1	6.7	0	0	9	60.0	1	6.7
<i>DRB1*08</i>	0	0	1	11.1	1	11.1	1	11.1	0	0	3	33.3	3	33.3
<i>DRB1*09</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100
<i>DRB1*10</i>	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>DRB1*11</i>	0	0	1	16.7	1	16.7	0	0	1	16.7	1	16.7	2	33.2
<i>DRB1*13</i>	1	12.5	2	25.0	0	0	0	0	0	0	4	50.0	1	12.5
<i>DRB1*14</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0
<i>DRB1*15</i>	0	0	1	50.0	0	0	0	0	0	0	1	50.0	0	0
<i>DRB1*16</i>	1	11.1	1	11.1	0	0	0	0	3	33.3	4	44.4	0	0

Nota: Outro = Frequência menor que 5 (T, E1a, I1, I2b, J1, J2a, J2b, N, R1a). Negrito indica o haplogrupo Y mais frequente de acordo com *HLA-DRB1*. Teste qui-quadrado ($P = 0,326$).

Fonte: A autora, 2021.

Nenhuma diferença significativa na ancestralidade autossômica foi detectada de acordo com os alelos *DRB1* (Figura 15).

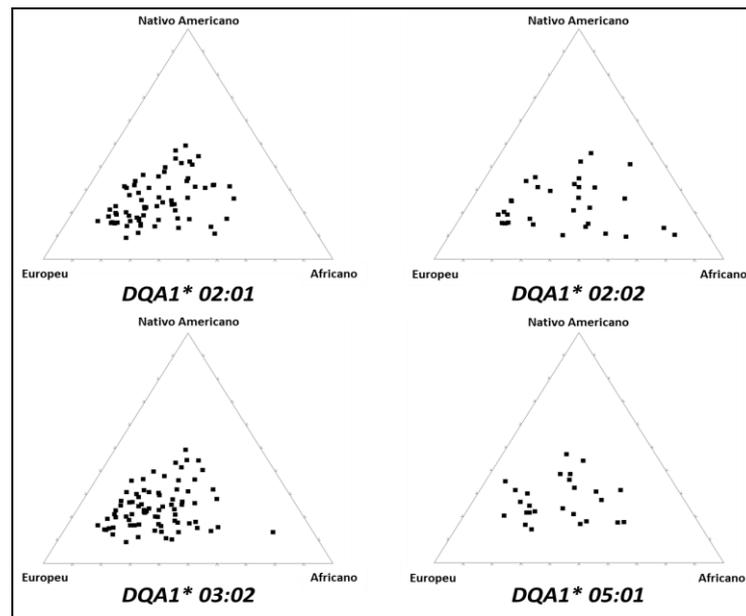
Figura 15 - Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos *DRB1*



Nota: Africano ($P = 0,078$), Nativo Americano ($P = 0,692$), Europeu ($P = 0,215$)
 Fonte: A autora, 2021.

Diferenças significativas na ancestralidade africana foram detectadas de acordo com *DQA1* ($P = 0,025$), onde *DQA1*02:02* foi mais frequente na ancestralidade africana do que nos outros grupos (Figura 16).

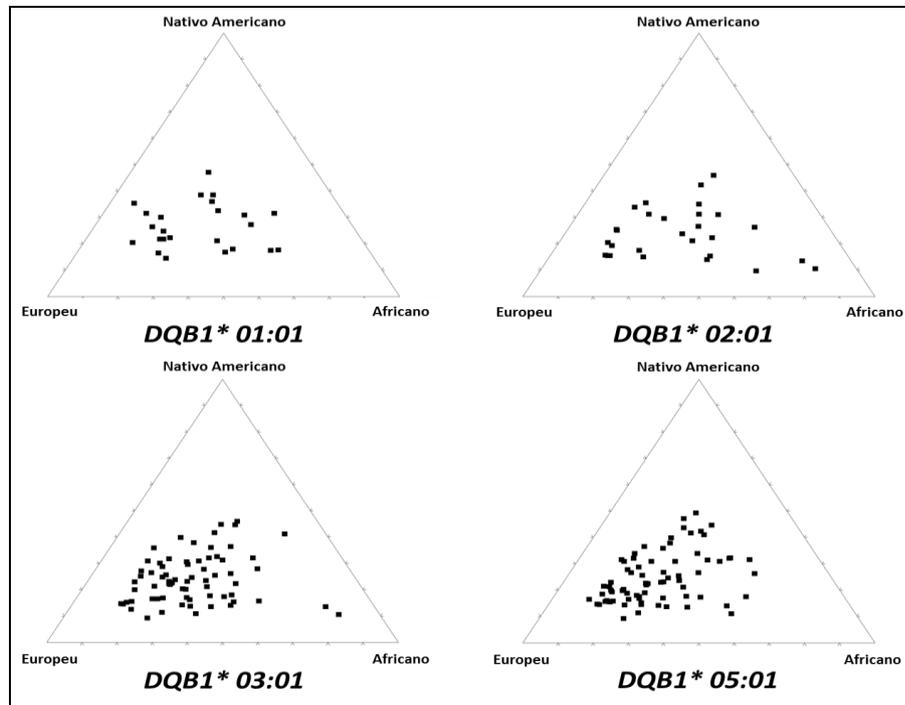
Figura 16 - Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos *DQA1*



Nota: Africano ($P = 0,025$), Nativo Americano ($P = 0,286$), Europeu ($P = 0,062$)
 Fonte: A autora, 2021.

Não houve diferenças significativas na ancestralidade autossômica para *DQB1* (Figura 17).

Figura 17 - Gráfico triangular de ancestralidade autossômica de acordo com alelos *DQB1*



Nota: Africano ($P = 0.066$), Nativo Americano ($P = 0.617$), Europeu ($P = 0.149$)
Fonte: A autora, 2021.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que indivíduos de uma população altamente miscigenada com e sem DM1 do estado do Maranhão, um estado do nordeste do Brasil, têm a ancestralidade europeia como componente principal. Além disso, esses indivíduos têm uma porcentagem maior de ascendência africana e indígena do que outras populações brasileiras. Em relação ao cromossomo Y, os mais frequentes foram os de origem europeia, representados principalmente pelo haplogrupo R1b. O presente estudo também mostra que o haplótipo *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01* foi o mais frequente em indivíduos com DM1 sendo os alelos de risco mais prevalentes o *DRB1*03* e *DRB1*04*. Esses dados são semelhantes a outros estudos realizados no Brasil e também em outros países. Além disso, um achado importante foi a relação entre o cromossomo Y europeu com o genótipo homozigoto *DRB1*03* e *DRB1*04* e o heterozigoto *DRB1*03 / DRB1*04* nos indivíduos com DM1. Nossos dados enfatizam que, embora seja uma população miscigenada, o genoma dos brasileiros ainda tem grande influência da ancestralidade autossômica e do cromossomo Y europeus. Embora a população brasileira tenha como ancestrais: europeus, nativos americanos e africanos, o processo de miscigenação pode ser bastante diferente entre as diferentes regiões, ressaltando a importância da realização de estudos em diferentes estados de um país continental como o Brasil.

A população do estado do Maranhão, localizada na região Nordeste do Brasil, também é formada pela miscigenação entre populações europeias, africanas e indígenas (FERREIRA *et al.*, 2005; MANTA *et al.*, 2013). Esse fato foi notado em nosso estudo por meio da análise da ancestralidade genômica. No entanto, os percentuais de miscigenação entre essas etnias são bastante diferentes em cada região brasileira, dependendo do processo de colonização específico e da área geográfica (ALVES-SILVA *et al.*, 2000; DE SOUZA *et al.*, 2019; MANTA *et al.*, 2013). Por meio de nossas análises constatamos que, como em todas as regiões brasileiras, a ancestralidade autossômica europeia foi a maior contribuinte, mas em nossa população se aproximou de 50% em ambos os grupos (DM1 e controles), diferindo da média ponderada de 68,1% encontrada na população brasileira em um estudo de revisão sistemática conduzido em 2019 (SOUZA *et al.*, 2019). Também obtivemos um percentual semelhante entre ascendência africana e nativa americana (em torno de 25% cada), que novamente difere da média brasileira de 19,6% de africanos e 11,6% de nativos americanos

(SOUZA *et al.*, 2019). Uma possível explicação para essa diferença se deve à identificação de três modelos de acasalamento assimétrico no Maranhão. Em quase todas as populações brasileiras, geralmente ocorreu um padrão de acasalamento assimétrico, preferencialmente entre homens europeus e mulheres nativas americanas ou africanas (MANTA *et al.*, 2013). No entanto, em comunidades afrodescendentes no Maranhão e na Amazônia, outro padrão de acasalamento assimétrico foi observado, ocorrendo entre homens africanos e mulheres nativas americanas (CARVALHO *et al.*, 2008). Ainda no Maranhão, os índios Guajajaras também mantinham contato com a população brasileira mestiça, e com escravos africanos, sendo mais comum os homens Guajajaras acasalando-se com mulheres africanas ou mestiças (LEITE *et al.*, 2014).

Ao realizar a análise de componentes principais específicos de ancestralidade (ASPCA) com o painel do HGDP-CEPH (PEREIRA *et al.*, 2012), observamos que as amostras maranhenses estão agrupadas mais próximas das europeias. Quando comparados a um banco de dados de uma população brasileira saudável de todas as regiões geográficas do Brasil (MANTA *et al.*, 2013), eles estão mais próximos dos nativos americanos. Esses achados corroboram os fatos acima mencionados.

Historicamente, a maior incidência de DM1 ocorre em brancos de ascendência europeia (DABELEA *et al.*, 2014; KATSAROU *et al.*, 2011). Em nosso estudo, observamos um predomínio de ancestrais autossômicos europeus semelhantes nos grupos DM1 e controle (47,3 e 48,5 % respectivamente), o que foi diferente do encontrado em uma grande análise brasileira realizada por Gomes *et al.* (2018) , onde houve um maior percentual de ancestralidade europeia nos indivíduos DM1 do que no grupo controle (67,8 e 56,3 respectivamente) (GOMES *et al.*, 2018); por outro lado, está de acordo com outro estudo (77 e 71% respectivamente) também no Brasil, realizado apenas no estado de São Paulo (GOMES *et al.*, 2017). Esse achado em nossa amostra pode ser explicado pelo aumento da incidência de DM1 em minorias étnicas, como foi observado nos Estados Unidos (DABELEA *et al.*, 2014). No entanto, apesar da grande miscigenação em nossa população, todos os indivíduos DM1 tinham pelo menos 35% de ancestralidade europeia.

No processo de colonização do Maranhão, houve algumas diferenças com o restante do Brasil, principalmente na origem dos europeus envolvidos (LACROIX, 2008; MEIRELES, 1962; MORAES, 1987). Em 1535, os portugueses chegaram às terras do Maranhão e encontraram os índios (LACROIX, 2008). Em 1607, os franceses desembarcaram na ilha, e em 1615 entregaram a fortaleza de São Luís aos portugueses (LACROIX, 2008; MEIRELES,

1962), permanecendo em seu domínio até 1641, quando foi invadido pelos holandeses, expulso 2 anos depois (MEIRELES, 1962; MORAES, 1987). Os primeiros registros históricos da entrada de escravos no Maranhão datam de cerca de 1655 e terminam em 1831. Estima-se que cerca de 187.000 escravos africanos viviam no Maranhão e que em 1822 correspondiam a 50% da população maranhense. Esses africanos eram principalmente da Guiné-Bissau, Togo, Benin, Nigéria e Angola; e em menor grau Senegal, Gâmbia, Guiné, Alto-Volta, Gana, Congo e os arquipélagos de Cabo Verde e São Tomé e Príncipe (MEIRELES, 1983).

Apesar da presença dessas três etnias no Maranhão, a contribuição masculina para o processo de miscigenação foi predominantemente europeia em todas as regiões do Brasil (MANTA *et al.*, 2013; RESQUE *et al.*, 2016), o que se confirma no estudo de nossa população com e sem DM1, que teve predominância de europeus. Sendo o cromossomo Y mais frequente o haplogrupo R1b.

O R1b tem uma frequência elevada na Europa Ocidental, incluindo os países que colonizaram o estado do Maranhão, atingindo cerca de 57% em Portugal (MARTINIANO *et al.*, 2013) e Holanda (ALTENA *et al.*, 2020), e 68,7% na França (RAMOS-LUIS *et al.*, 2014). No nosso grupo DM1, o R1b teve frequência de 39,24% e no grupo controle de 54,55%. Para esclarecer os diferentes sub-haplogrupos de R1b, com o objetivo de ser mais específico em sua filogeografia e origem em cada um desses países, devemos utilizar Y-SNPs (RESQUE *et al.*, 2016), o que não foi possível no presente estudo.

O segundo haplogrupo mais frequente no grupo DM1 foi E1b1b (17,72%) e no grupo controle E1b1a (9,79%). O haplogrupo E é visto na África, Europa e Oriente Médio e inclui vários sub-haplogrupos com distribuição diferente nesses continentes. Algumas sublinhagens são da África Subsaariana, como E1b1a. Outros sub-haplogrupos E1b1b têm frequência semelhante na África e na Europa (E1b1b-M78), com alta prevalência na África do Norte e na Península Ibérica (E1b1b- M81) e outros na Ásia Ocidental e na Europa (E1b1b-M123) (SEMINO *et al.*, 2004). Nós acreditamos que essa maior frequência de E1b1b se deva à influência portuguesa na nossa população uma vez que num estudo realizado por Martiniano *et al.*, E1b1b teve a terceira maior frequência (12,0%) na população portuguesa estudada (MARTINIANO *et al.*, 2013).

O haplogrupo Q apresenta descendência asiática e se estabeleceu nas Américas (CHIARONI; UNDERHILL; CAVALLI-SFORZA, 2009), sendo quase restrito à população nativa americana e é atualmente incomum na população mista brasileira. Em estudo realizado

com a população de diferentes regiões do Brasil, foram encontrados apenas 3,1% dos cromossomos Y pertencentes ao Q (RESQUE *et al.*, 2016). Em nossa amostra, obtivemos no grupo DM1 (6,33%) e no grupo controle (2,80%). Essa maior contribuição dos nativos americanos em nosso estudo pode ser devida à diversidade de modelos de miscigenação assimétrica encontrados no Maranhão, conforme detalhado acima.

Os alelos *DRB1*03* e *DRB1*04* são os alelos de risco mais frequentes em indivíduos com DM1 (ERLICH *et al.*, 2008), especialmente em populações europeias (ORAM; REDONDO, 2019). Como esperado, nossos resultados mostraram que ao comparar a cor/raça autodeclarada do nosso grupo DM1 e os controles/REDOME, os alelos *DRB1*03* e *DRB1*04* mostraram uma odds ratio de risco para DM1, com *DRB1*04* (30,26%), *DRB1*03* (29,93%) e o genótipo de heterozigose *DR3 / DR4* (26,32%) sendo os mais frequentes. Em uma ampla análise da população de DM1 em todas as regiões brasileiras, foi encontrado resultado semelhante ao nosso (SANTOS *et al.*, 2020). É relatado que aproximadamente 30% dos indivíduos com DM1 apresentam *DR3 / DR4* em heterozigose (LEE; HWANG, 2019; REDONDO; STECK; PUGLIESE, 2018), corroborando nossos achados.

Em europeus, o maior risco para a doença está associado aos haplótipos *DRB1*04:01/02/04/05 ~ DQA1*03 ~ DQB1*03:02 (DR4-DQ8)* e com *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01 (DR3-DQ2)* (ILONEN *et al.*, 2016; LEE; HWANG, 2019; ORAM; REDONDO, 2019). Em nosso estudo, o haplótipo mais frequente foi *DR3-DQ2* (5,63%) e o genótipo HLA mais frequente foi *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01 (DR3-DQ2)* homozigoto (7,24%). Verificamos ainda que os alelos *DQA1* mais frequentes foram *05:01* (29,14%), *03:01* (26,82%), e os alelos *DQB1* foram *03:02* (32,57%), *02:01* (26,32%), compatível com o fato que esses são os alelos *DQA1* e *DQB1* mais frequentes associados ao DM1 (ILONEN; LEMPAINEN; VEIJOLA, 2019). Em um estudo realizado por Santos *et al.* foi observado também que o mesmo haplótipo *DRB1*03:01 ~ DQA1*05:01 ~ DQB1*02:01 (DR3-DQ2)* foi o mais frequentemente encontrado em indivíduos brasileiros com DM1 (SANTOS *et al.*, 2020).

Quando analisamos a relação dos alelos *DRB1*03* e *DRB1*04* com a cor/raça autodeclarada notamos sua maior frequência em brancos e pardos. Alguns estudos sugeriram que não há boa correlação entre cor autodeclarada e ancestralidade em indivíduos brasileiros (CARDENA *et al.*, 2013; LEITE *et al.*, 2011), mas em nossa análise, descobrimos que em ambos os grupos (DM1 e Controle) a ancestralidade europeia foi predominante entre os brancos e pardos autodeclarados ($P < 0,05$). Em outra pesquisa brasileira, *HLA-DRB1*03* e

*DRB1*04* também foram mais prevalentes em pessoas autodeclaradas brancas (SANTOS *et al.*, 2020).

A análise da ancestralidade autossômica e do cromossomo Y em nossa população detectou uma importante influência europeia. Com relação a este fato, buscamos relacionar ambas as linhagens com o sistema HLA, um importante marcador de suscetibilidade genética ao DM1.

Os polimorfismos do cromossomo Y permitem a discriminação entre indivíduos dentro de uma população e inferência biogeográfica de sua ancestralidade paterna (KAYSER, 2017; QUINTANA-MURCI; KRAUSZ; MCELREAVEY, 2001). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo relacionando a ancestralidade da linhagem paterna (cromossomo Y) com a genotipagem de HLA classe II em indivíduos com DM1.

Observamos que quando o cromossomo Y era nativo americano (Haplogrupo Q), *DRB1*01* e *DRB1*16*, *DQA1*01:01* e *DQB1*05:01* foram os mais frequentes, diferindo dos demais grupos. Em populações nativas americanas supostamente sem fluxo gênico não ameríndio, apenas cinco cepas de alelos *HLA-DRB1* são comumente observadas (*DRB1*04*, *DRB1*08*, *DRB1*09*, *DRB1*14* e *DRB1*16*). Arnaiz-Villena *et al* descreveram que os genes HLA não conferem suscetibilidade a DM1 em nativos americanos, a menos que essas pessoas sejam misturadas com europeus. Segundo este mesmo autor, apenas um caso de DM1 em um indivíduo ameríndio sem mistura europeia foi relatado (ARNAIZ-VILLENA; MOSCOSO; MARTINEZ-LASO, 2006). Consideramos que a baixa casuística dos cromossomos Y de nativos americanos e a presença de uma porcentagem significativa de ancestralidade europeia em nossa amostra não nos permite inferir a influência da ancestralidade do cromossomo Y nativo americano nos alelos *HLA-DRB1*, *DQA1* e *DQB1*.

Quando analisamos o Y europeu, observamos que os alelos mais frequentes foram *DRB1*03* e *DRB1*04*; *DQA1*03:01* e *05:01*; e *DQB1*02:01* e *03:02*. Os genótipos homocigotos *DRB1*03* ou *DRB1*04* foram detectados apenas no Y europeu e a alta frequência de Y europeu no genótipo heterocigoto *DRB1*03 / DRB1*04* sugere a associação desses alelos, sabidamente os mais frequentes na população europeia (ORAM; REDONDO, 2019), com a ancestralidade europeia do cromossomo Y em nossa amostra. No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o tamanho das amostras de cromossomos Y africanos e nativos americanos eram pequenos no presente estudo. Assim, novos estudos devem ser conduzidos com grandes amostras de populações miscigenadas para esclarecer essas possíveis associações.

CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo demonstrou que indivíduos com e sem DM1 no Maranhão têm origem europeia como seu maior componente, embora menor que a média nacional, e porcentagem de africanos e nativos americanos maiores do que outras populações brasileiras. A origem patrilinear europeia foi evidenciada pela maior frequência do haplogrupo R1b. A predominância dos alelos *HLA DRB1*03* e *DRB1*04*, conferindo maior risco em nossa população e sendo mais frequentemente relacionados à ancestralidade do cromossomo Y europeu, sugere que em nossa população o risco de DM1 pode ter sido transmitido por ancestrais europeus durante nosso processo de miscigenação. No entanto, o tamanho das amostras de cromossomos Y africanos e nativos americanos eram pequenos e mais pesquisas devem ser realizadas com grandes amostras de populações miscigenadas para esclarecer esta possível associação. Para preencher a lacuna de conhecimento da ancestralidade e origem genética do DM1 em uma população miscigenada como a brasileira, impõem-se novos estudos com outros marcadores de ancestralidade, em conjunto com a análise de HLA classe II em indivíduos com DM1 e controles.

REFERÊNCIAS

- ALTENA, E. *et al.* The Dutch Y-chromosomal landscape. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 3, p. 287–299, 2020.
- ALVES-SILVA, J. *et al.* The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. **American Journal of Human Genetics**, v. 67, n. 2, p. 444–461, 2000.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, Supl. 1, 2010. DOI: 10.2337/dc10-S062
- AMORIM, A.; FERNANDES, T.; TAVEIRA, N. Mitochondrial DNA in human identification: A review. **PeerJ Life and Environment**, v. 7, e7314, 2019. DOI: 10.7717/peerj.7314
- ARNAIZ-VILLENA, A; MOSCOSO, J; MARTINEZ-LASO, J. The uniqueness of Amerindians according to HLA genes and the peopling of the Americas. **Inmunologia**, v. 25, n.1, p. 13–24, 2006.
- ATKINSON, M. A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 11, p. 1–18, 2012.
- BIANCHI, L.; LIO, P. Forensic DNA and bioinformatics. **Briefings in Bioinformatics**, v. 8, n. 2, p. 117–128, 2006.
- BUTLER, J. **Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology**: Amsterdã: Elsevier, 2012.
- CARDENA, M. M. S. G. *et al.* Assessment of the Relationship between Self-Declared Ethnicity, Mitochondrial Haplogroups and Genomic Ancestry in Brazilian Individuals. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p.1-6, 2013.
- CARVALHO, B. M. *et al.* Mitochondrial DNA mapping of social-biological interactions in Brazilian Amazonian African-descendant populations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 31, n. 1, p. 12–22, 2008.
- CARVALHO, M. *et al.* Analysis of paternal lineages in Brazilian and African populations. **Genetics and Molecular Biology**, v. 33, n. 3, p. 422–427, 2010.
- CEROLSALETTI, K.; HAO, W.; GREENBAUM, C. J. Genetics coming of age in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 42, n. 2, p. 189–191, 2019.
- CHIARONI, J.; UNDERHILL, P. A.; CAVALLI-SFORZA, L. L. Y chromosome diversity, human expansion, drift, and cultural evolution. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 48, p. 20174–20179, 2009.
- CONSULADO HONORÁRIO PORTUGUÊS EM SÃO LUÍS. **Livros de registros consulares**. São Luís: [s. n.], 2020.

CRUCIANI, F. *et al.* Phylogeographic Analysis of Haplogroup E3b (E-M215) Y Chromosomes Reveals Multiple Migratory Events Within and Out of Africa. **American Journal of Human Genetics**, v. 74, n. 5, p. 1014–1022, 2004.

DABELEA, D. *et al.* Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. **Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 17, p. 1778–1786, 2014.

DE SOUZA, A. M. *et al.* A systematic scoping review of the genetic ancestry of the Brazilian population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 42, n. 3, p. 495–508, 2019.

EMPOP Database: MTdna, v4/r13. [Austria]: EMPOP, [2018]. Disponível em: <https://empop.online/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

ERLICH, H. *et al.* HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk: Analysis of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Families. **Diabetes**, v. 57, n. 4, p. 1084–1092, 2008.

FERNANDES, A. P. M. *et al.* Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 5, p. 601–611, 2003.

FERREIRA, Francileide Lisboa *et al.* Genetic characterization of the population of São Luís, MA, Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 28, n. 1, p. 22–31, 2005.

FOSWIKI MITOMAP WEB WEBHOME. **MITOMAP: a human mitochondrial genome database**. 2020. Disponível em: <https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/WebHome>. Acesso em: 20 fev.2020.

GENTULA, M. C.; NEVSKI, A. **Y-DNA Haplogroup Predictor**. Dinamarca: NEVGEN, 2015. Disponível em: <https://www.nevgen.org/>. Acesso em: 3 abr. 2020.

GIOLO, S. R. *et al.* Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 111–116, 2012.

GOMES, K. F. B. *et al.* The influence of population stratification on genetic markers associated with type 1 diabetes. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 43513, 2017.

GOMES, M. B. *et al.* Self-reported color-race and genomic ancestry in an admixed population: A contribution of a nationwide survey in patients with type 1 diabetes in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 140, p. 245–252, 2018a.

GOMES, M.B.; NEGRATO, C.A.; PEDROSA, H.C. **Diabetes Tipo 1 no Brasil**. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2019.

HAPLOGROUP Predictor: Y Haplogroup Prediction from Y-STR Values. [S. l.]: Whit Athey, c2013. Disponível em: <http://www.hprg.com/hapest5/>. Acesso em: 15 dez. 2020.

HURLEY, Carolyn K. *et al.* Common, intermediate and well documented HLA alleles in world populations: CIWD version 3.0.0. **HLA**, v. 95, n. 6, p. 516–531, 2020.

IBGE. **Censo 2010**. 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/>. Acesso em: 10 jan 2021.

ILONEN, J. *et al.* Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood – estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. **Pediatric Diabetes**, v. 17, Supl. 22, p. 8–16, 2016.

ILONEN, J.; LEMPAINEN, J.; VEIJOLA, R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 11, p. 635–650, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ GOMES DA SILVA. **REDOME**. 2020. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/>. Acesso em: 12 fev. 2020.

INTERNATIONAL SOCIETY OF GENETIC GENEALOGY. **Y-DNA Haplogroup Tree 2019-2020**. Disponível em: <https://isogg.org/tree/>. Acesso em: 15 jan. 2020.

JOBLING, M. A.; SMITH, C. T. The human Y chromosome: An evolutionary marker comes of age. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, n. 8, p. 598–612, 2003.

KATSAROU, A. *et al.* Type 1 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n.17016, p. 1–18, 2017.

KAYSER, M. Forensic use of Y-chromosome DNA: a general overview. **Human Genetics**, v. 136, n. 5, p. 621–635, 2017.

KIVISILD, T. Maternal ancestry and population history from whole mitochondrial genomes. **Investigative Genetics**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2015.

LACROIX, M. L. **A Fundação Francesa de São Luís e seus mitos**. 3. ed. São Luís:UEMA, 2008.

LEE, H. S.; HWANG, J. S. Genetic aspects of type 1 diabetes. **Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 24, n. 3, p. 143–148, 2019.

LEITE, D. *et al.* Paleogenetic Studies in Guajajara Skeletal Remains, Maranhão State, Brazil. **Journal of Anthropology**, v. 2014, p. 1–8, 2014.

LEITE, T. K. M. *et al.* Genomic ancestry, self-reported “color” and quantitative measures of skin pigmentation in Brazilian admixed siblings. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1–9, 2011.

LIMA, O. C. **Sírios e Libaneses no Maranhão**. São Luís: UFMA, 1981.

LINDBLADH, I.; SVÄRD, A. A.; LERNMARK, A. Autoimmune (Type 1) Diabetes. **The Autoimmune Diseases**, n. Type 1, p. 769–787, 2020.

[LOTT, M.]. Human mtDNA Migrations. [2019]. Disponível em: <https://www.mitomap.org/foswiki/pub/MITOMAP/MitomapFigures/WorldMigrations2012.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2020.

MANTA, F. S. N. *et al.* Revisiting the Genetic Ancestry of Brazilians Using Autosomal AIM-Indels. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p.1-11, 2013.

- MARTINIANO, R. *et al.* Y -chromosome diversity in central Portugal reveals signatures of ancient maritime expansions. **Anthropologischer Anzeiger**, v. 70, n. 4, p. 355–367, 2013.
- MEIRELES, M. **França Equinocial**. 2. ed. São Luís: Civilização Brasileira, 1962.
- MEIRELES, M. **Os negros do Maranhão**. São Luís: UFMA, 1983.
- MEIRELES, M. **Pequena História do Maranhão**. São Luís: SENAC, 1970.
- MISHMAR, D. *et al.* Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 1, p. 171–176, 2003.
- MORAES, J. **História da Companhia de Jesus na Extinta Província do Maranhão e Pará**. Rio de Janeiro: Companhia Editora Alhambra, 1987.
- NOBLE, J. A. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 64, p. 101–112, 2015.
- ONENGUT-GUMUSCU, S. *et al.* Type 1 diabetes risk in African-ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. **Diabetes Care**, v. 42, n. 3, p. 406–415, 2019.
- ORAM, Richard A.; REDONDO, Maria J. New insights on the genetics of type 1 diabetes. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 26, n. 4, p. 181–187, 2019.
- OVEN, Mannis Van *et al.* Seeing the wood for the trees : a minimal reference phylogeny for the human Y chromosome . **Human Mutation**, v. 35, n. 2, p. 1–19, 2013.
- PALHA, T. J. B. F.; RODRIGUES, E. M. R.; DOS SANTOS, S. E. B. Y-STR haplotypes of Native American populations from the Brazilian Amazon region. **Forensic Science International: Genetics**, v. 4, n. 5, p. 2009–2011, 2010.
- PENA, S. D.J. *et al.* DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 10, p. 870–876, 2009.
- PEREIRA, R. *et al.* Straightforward inference of ancestry and admixture proportions through ancestry-informative insertion deletion multiplexing. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, 2012.
- PIETROPAOLO, M.; TOWNS, R.; EISENBARTH, G. S. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: Prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 10, p. 1–18, 2012.
- PHYLO TREE Y. Disponível em: <http://www.phylotree.org/Y/>. Acesso em: 15 mar. 2020.
- QUIAGEN. **QuantiTect® Multiplex PCR Handbook**. 2011. Disponível em: <V:/GERAL/Protocolos/Kitorsoftwaremanuals>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- QUINTANA-MURCI, L. ; KRAUSZ, C.; MCELREAVEY, K. The human Y chromosome: Function, evolution and disease. **Forensic Science International**, v. 118, n. 2–3, p. 169–181, 2001.

- RAMOS-LUIS, E. *et al.* Y-chromosomal DNA analysis in French male lineages. **Forensic Science International: Genetics**, v. 9, n. 1, p. 162–168, 2014.
- REDONDO, M. J.; STECK, Andrea K; PUGLIESE, Alberto. Genetics of type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 19, n. 3, p. 346–353, 2018.
- RESQUE, R. *et al.* Male Lineages in Brazil: Intercontinental Admixture and Stratification of the European Background. **PLoS ONE**, v. 11, n. 4, p. 1–17, 2016.
- SANTOS, D. C. *et al.* HLA class II genotyping of admixed Brazilian patients with type 1 diabetes according to self-reported color/race in a nationwide study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 6628, 2020.
- SCHAAN, A. P. *et al.* MtDNA structure: The women who formed the Brazilian Northeast. **BMC Evolutionary Biology**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.
- SCIENTIFIC WORKING GROUP ON DNA ANALYSIS METHODS. 2020. Disponível em: <https://www.swgdam.org/publications>. Acesso em: 15 fev.2021.
- SEMINO, O. *et al.* Origin, Diffusion, and Differentiation of Y-Chromosome Haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and Later Migratory Events in the Mediterranean Area. **American Journal of Human Genetics**, v. 74, n. 5, p. 1023–1034, 2004.
- SILVA, D. R. C. *et al.* The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. **American Journal of Human Genetics**, v. 68, n. 1, p. 281–286, 2001.
- TORRES, M.; MORAES, M. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. **Einstein**, v. 9, n. 11, p. 249–251, 2011.
- VAN OVEN, M.; KAYSER, M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. **Human mutation**, v. 30, n. 2, p. 386–394, 2009.
- WANG, C. C.; LI, H. Inferring human history in East Asia from Y chromosomes. **Investigative Genetics**, v. 4, n. 11, p. 2-10, 2013.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como nome: Análise de biomarcadores de predisposição genética e ancestralidade para o *Diabetes mellitus* tipo 1 e suas complicações crônicas no Estado do Maranhão, a ser realizada pelos pesquisadores Manuel do Santos Faria e Rossana S. de Sousa Azulay.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o quanto a sua origem (etnia) e determinados componentes genéticos podem interferir no aparecimento do *diabetes mellitus* tipo 1 e das suas complicações nos olhos (retinopatia) e nos rins (nefropatia).

Se concordar em participar da pesquisa, você terá que se submeter a uma coleta de sangue. Será coletado 5-10 mL de sangue (de 1 a 3 colheres de chá de sangue). Essa amostra de sangue será analisada com a finalidade de observar o controle do diabetes, do triglicérido e frações do colesterol, o funcionamento dos seus rins. Será coletado também amostras de urina para avaliação da perda de proteína pelos seus rins.

A avaliação da retinopatia diabética (alteração na retina provocada pelo diabetes) será feita por exames (fundo de olho, retinografia digital e tomografia de coerência óptica) após colocação de colírio para dilatação das pupilas, podendo a visão ficar prejudicada por certo tempo e por isso não deverá dirigir.

Para os participantes do grupo controle (sem diabetes) será colhida apenas amostra de sangue e preenchimento do questionário para avaliação da ancestralidade.

O exame de sangue ao qual será submetido é um procedimento com riscos mínimos e com possíveis desconfortos: sangramento, manchas roxas, tontura, desmaio, infecção no local do furo da agulha. Os exames serão coletados por profissionais de saúde treinados para evitar esses desconfortos e os pacientes terão assistência médica oferecida pela instituição e pelos responsáveis pela pesquisa em caso de danos à saúde em qualquer fase da pesquisa.

O resultado dos exames será enviado aos pesquisadores do estudo. Se você quiser, peça uma cópia do resultado aos responsáveis pela pesquisa. O médico do estudo fornecerá a você informações relevantes à sua saúde e o aconselhará nas próximas etapas, nesse caso pode ser que seja necessário coletar amostras extras de sangue. Seus dados serão sempre mantidos em sigilo.

A pesquisa terá duração de 04 anos, com o término previsto para novembro de 2020. Os seus dados serão coletados de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os seus dados serão coletados através da consulta do seu prontuário, respostas ao questionário e dos exames coletados durante a pesquisa. Todas as amostras biológicas e os resultados provenientes delas serão usadas apenas para as finalidades deste estudo. As amostras biológicas serão armazenadas pelo tempo que durar a pesquisa e, caso necessário, será solicitado ao CEP e, quando for o caso à CONEP, autorização para o armazenamento até por 10 anos para uso em estudos futuros. Qualquer nova pesquisa, não prevista, que se pretenda realizar com o material biológico armazenado, somente terá início após a aprovação do sistema CEP/CONEP, bem como mediante a elaboração e obtenção de um novo TCLE adequado à nova pesquisa.

Você terá acesso aos dados e resultados da pesquisa a qualquer momento. Não haverá nenhum gasto com a sua participação no estudo e as consultas serão totalmente gratuitas, não recebendo nenhuma cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação, entretanto contribuirá para a melhoria do seu tratamento e de outros pacientes.

Durante e após a pesquisa você terá contato direto e permanente com os pesquisadores. Qualquer dúvida você pode procurar a Dra Rossana S. de Sousa Azulay, pelo telefone (98) 98822-1970 ou no Hospital Universitário, e Dr Manuel dos Santos Faria, pelo telefone (98) 2109-1095 ou no Hospital Universitário.

A participação nesta pesquisa não gera ganhos ou prejuízos financeiros aos participantes da pesquisa. Não gera nenhuma espécie de indenização. Todo atendimento ao paciente terá seguimento em seu retorno às consultas ambulatoriais com assistência integral e gratuita para quaisquer necessidades advindas.

Quando o voluntário ou o seu representante legal forem analfabetos, o Termo de Consentimento será lido na frente de uma testemunha imparcial, sem envolvimento direto com o projeto de pesquisa. Esta pessoa assinará o documento certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário ou ao seu representante legal, e que as perguntas suscitadas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador.

Não se aplica a participantes inconscientes, pois os mesmos não entrarão na pesquisa. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados, como também no tratamento médico que o Sr (a) já realiza neste serviço. Havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar a participar como voluntário (a), você deverá assinar ao final deste documento, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). O Comitê de Ética em Pesquisa é composto por um grupo de diferentes profissionais e membros da sociedade que avaliam um estudo para julgar se ele é ético e atende às exigências da Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012 para garantir a proteção dos participantes. O endereço do CEP do HUUFMA é Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro, São Luís-MA, CEP: 65020-070, tel: (98) 2109-1250 E-mail: cep@huufma.br.

Desde já agradecemos!

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Pesquisador: Rossana Sousa Azulay
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
E-mail: rossanaendocrino@gmail.com
Cel: (98) 988221970

Responsável pela pesquisa: Manuel dos Santos Faria
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, Centro
Tel: (98) 2109-1095

Comitê de Ética e Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227, 4° andar, Centro - São Luís-MA
CEP: 65020-070
Tel: (98) 2109-1250
E-mail: cep@huufma.br

Eu, _____, RG nº _____
declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Eu, _____, RG nº _____,
responsável legal por _____, RG nº _____
declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar como voluntário do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

(assinatura)

___/___/___

APÊNDICE B – Questionário Sócio-demográfico**ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA E
ANCESTRALIDADE PARA O *DIABETES MELITUS* TIPO 1 E SUAS COMPLICAÇÕES
CRÔNICAS NO ESTADO DO MARANHÃO.****Questionário**

Nome do paciente: _____

Registro do paciente no hospital de origem: _____

Nome e carimbo do entrevistador: _____

2.8. A- Data de nascimento (dia/mês/ano) 2.8. B- Ordem de nascimento 2.8. C- Número de filhos		A- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> B- <input type="text"/> <input type="text"/> / C- <input type="text"/> <input type="text"/>	
2.9. Estado onde nasceu? (Letra de forma; casela: UF)		<input type="text"/> <input type="text"/>	
2.10. Cor (auto-referida)	(1) Branca (2) Preta (3) Parda/mulata (4) Amarela/Oriental (5) Indígena	<input type="text"/>	
2.11. Estado Civil	(1) Solteiro (2) Casado/ amasiado (3) Viúvo (4) Separado / divorciado	<input type="text"/>	
2.12. Qual a sua escolaridade? (A) Escolaridade do chefe de família (B)	A. (1) Analfabeto (2) Ensino fundamental incompleto(1ºG) (3) Ensino fundamental completo (4) Ensino médio incompleto(2º.G) (5) Ensino médio completo (6) Ensino superior incompleto (7) Ensino superior completo (8) Pós-graduação	B.(0) Não se aplica (paciente é o chefe de família) (1) Analfabeto (2) Ensino fundamental incompleto(1ºG) (3) Ensino fundamental completo (4) Ensino médio incompleto(2º.G) (5) Ensino médio completo (6) Ensino superior incompleto (7) Ensino superior completo (8) Pós-graduação	A <input type="text"/> B <input type="text"/>
2.13. Anos de estudo formal até o momento? Contar pré-escolar (alfabetização) como ano de estudo.		<input type="text"/> <input type="text"/>	
2.14. Atividade profissional principal nos últimos 12 meses? (Ocupação principal)	(0) Sem nenhuma atividade (1) Estudante (2) Funcionário público (3) Trabalhador c/ carteira assinada (4) Autônomo (5) Dona de casa (6) Aposentado (a) (7) Aposentado (a) pelo diabetes ou por suas complicações (8) Desempregado pelo diabetes ou por suas complicações (9) Desempregado por outros motivos (10) Voluntário (a) (11) Licenciado por outros motivos (12) Licenciado pelo diabetes ou por suas complicações (13) Outros/Definir: _____	<input type="text"/> <input type="text"/>	

2.15. Descrição da função dentro da categoria profissional (Letra de forma)		_____						
2.16. Aposentadoria <i>Se não se aplica ou não se aposentou, deixar item 2.17 em branco e pular para item 2.18.</i>		(0) Não se aplica (< 18 anos) (1) Sim, no tempo normal (2) Não (3) Sim, mais precoce pelo diabetes (4) Sim, mais precoce por outra causa. Descrever:_____			┌			
2.17. A. Ano da aposentadoria		B. Valor da aposentadoria			A. ┌ ┌ ┌ ┌ ┌ B. ┌ ┌ ┌ ┌ ┌			
2.18. Qual é a renda mensal familiar?		A- (1) Menos de 01 salário (2) 01 a 03 salários (3) 04 a 06 salários (4) 07 a 10 salários (5) 11 a 15 salários (6) Mais de 15 salários (7) Bolsa família (8) Ajuda de amigos/familiares (9) Não sabe informar			A. ┌ B. _____ (valor em reais)			
2.19. A. Quantas pessoas vivem com a renda?		A. (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 ou mais		B. Quantas pessoas trabalham? (0) (1) (2) (3) (4) (5) 5 ou mais		A. ┌ B. ┌		
2.20. Quais destes itens você possui? E quantos? Posse de itens: 0; 1; 2; 3; 4 ou +		Itens	Não tem	1	2	3	4 ou +	
		A. Banheiro						A. ┌
		B. Empregado Doméstico						B. ┌
		C. Automóvel						C. ┌
		D. Microcomputador						D. ┌
		E. Lava Louça						E. ┌
		F. Geladeira						F. ┌
		G. Freezer						G. ┌
		H. Lava Roupa						

									H. <input type="checkbox"/>
	I. DVD								I. <input type="checkbox"/>
	J. Micro-ondas								J. <input type="checkbox"/>
	K. Motocicleta								K. <input type="checkbox"/>
	L. Secadora Roupa								L. <input type="checkbox"/>
2.21. Tipo (A) e número (B) de conduções para chegar ao local do tratamento do Diabetes <i>Caso utilize mais de 1 condução, colocar os números lado a lado na casela A</i>	A. Tipo (1) Ônibus (2) Trem (3) Metrô (4) Van (5) Carro próprio ou de parentes/vizinho (6) Transporte aquático (7) Não usa condução (8) Outro. Descrever: _____ _____	B. Número de conduções				A. <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>		B. <input type="checkbox"/>	
2.22. A. Você necessita de acompanhante para vir ao hospital? B. O acompanhante perde dia de trabalho?	A. (1) Sim (2) Não	B. (1) Sim (2) Não (3) Não trabalha			A. <input type="checkbox"/>		B. <input type="checkbox"/>		
2.23 Possui plano de saúde?	(1) Sim	(2) Não					<input type="checkbox"/>		
2.24 Possui água encanada?	(1) Sim	(2) Não					<input type="checkbox"/>		
2.25 Sua rua é pavimentada?	(1) Sim	(2) Não					<input type="checkbox"/>		
3. Sintomas iniciais do DM									
3.1. Idade ao diagnóstico de Diabetes, em anos. (Se for em meses, transformar em anos)	_____						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
3.2. A. Mês / B. Ano de diagnóstico do Diabetes <i>Caso não souber o mês, deixar como 00.</i>	_____				A. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
3.3. Como foi feito o diagnóstico do Diabetes?	(1) Glicemia de jejum (2) Curva glicêmica (3) Glicemia ao acaso (4) Internação com cetoacidose (5) Internação sem cetoacidose (6) Glicosúria						<input type="checkbox"/>		
3.4. Qual foi o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico?	(1) < 4 semanas (1mês) (2) 1 a 6 meses (3) 6 meses a 1 ano								

	(4) > 1 ano (9) Não sabe	<input type="checkbox"/>
4. História pessoal		
4.1. Qual o peso ao nascimento em gramas?	(9999) Não sabe	<input type="checkbox"/> g
4.2. Teve amamentação exclusiva com leite materno?(A) Quanto tempo?(B)	A.(1) Sim (2) Não (9) Não sabe	B.(1) < 1 mês (2) ≥ 1mês e < 3 meses (3) ≥ 3 meses e < 6 meses (4) ≥ 6 meses (9) Não sabe
4.3. Para o sexo feminino: Já menstruou? <i>Se homem ou ainda não menstruou, deixar demais caselas em branco e pular para questão 4.8</i>	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
4.4. Para o sexo feminino: Idade da primeira menstruação.	Anos: _____ Não sabe: 99	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.5. Para o sexo feminino: Menopausa?	A.(1) Sim (2) Não	B. Idade da menopausa(Anos) _____ Não sabe: 99
4.6. Para o sexo feminino: Número de gestações que já teve? (A) / Número de nascidos vivos? (B)	A. (1) Nenhuma (2) Uma (3) Duas (4) Três (5) Quatro (6) Cinco ou mais	B. (1) Nenhum (2) Um (3) Dois (4) Três (5) Quatro (6) Cinco ou mais
4.7. Usa anticoncepcional hormonal ?	(1) Sim Descrever: _____ (2) Não (0) Não se aplica (homem)	<input type="checkbox"/>
4.8. Tabagismo	(1) Fumante diário (2) Fumante ocasional (3) Ex fumante (4) Não fumante	<input type="checkbox"/>
Classificação do tabagismo segundo OMS: Fumante diário = 1 cigarro ao dia por no mínimo 1 mês Fumante ocasional = Menos de 1 cigarro por dia por no mínimo 1 mês Ex fumante = Parou de fumar há pelo menos 1 mês Não fumante = Nunca fumaram ou fumam há menos de 1 mês		
4.9. Em relação ao uso de drogas ilícitas, em que opção você se enquadra?	(1) É usuário (2) Ex-usuário (3) Nunca usou drogas (Pular para 4.11 e deixar casela 4.10 em branco)	<input type="checkbox"/>

<p>4.10. Em caso de uso de drogas (atual ou ex-usuário), descrever qual droga:</p> <p>Caso seja mais de uma opção circular as opções e colocar os números nas caselas:</p> <p>Ex: maconha e cocaína: colocar 12</p>	<p>(1) Maconha (2) Cocaína (3) Crack (4) Ecstasy (5) Outros</p>	<p>□ □ □ □ □</p>															
<p>4.11. Praticar exercícios de rotina?</p>	<p>(1) Apenas no fim de semana (2) Não faz (3) 1 a 2 vezes na semana (4) 3 vezes na semana (5) 4 a 5 vezes na semana (6) > 5x/semana</p>	<p>□</p>															
<p>4.12. Etilismo</p>	<p>(1) Etilista (2) Ex- etilista (Pular para 4.14 e deixar casela 4.13 em branco) (3) Não etilista (Pular para 4.14 e deixar casela 4.13 em branco)</p>	<p>□</p>															
<p>4.13. Se etilista, descrever o total de unidades (U) por semana e classificar o etilismo de acordo com a tabela abaixo</p>	<p>A. Total de Unidades (U) por semana _____</p>	<p>B. Classificação do etilismo (1) Etilista leve (2) Etilista moderado (3) Etilista grave</p> <p>A. □ □ □ B. □</p>															
<p>Etilista: consumo de pelo menos 1 unidade (ver abaixo) de qualquer bebida alcoólica por dia no último ano</p> <p>Classificação de etilismo segundo OMS: Ex- etilista: Já consumiu bebida alcoólica, mas parou de consumir no último ano</p> <p>Não etilista: Nunca consumiu bebida alcoólica na frequência de etilista</p> <table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Homem</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Mulher</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Classificação de etilismo segundo OMS:</td> <td>Leve</td> <td>1 lata de cerveja/dia ou 2 taças de vinho/dia ou 1 dose de destilado/dia Total: 21 U / semana</td> <td>1 lata de cerveja/dia ou 1 taça de vinho/dia ou ½ dose de destilado/dia Total: 14 U/semana</td> </tr> <tr> <td>1 unidade (U) álcool = 10 g</td> <td>Moderado</td> <td>2 a 4 latas de cerveja/dia ou 2 a 6 taças de vinho/dia ou 1 a 3 dose de destilado/dia Total: 22- 50 U / semana</td> <td>1 a 3 latas de cerveja/dia ou 1 a 5 taças de vinho/dia ou ½ a 2 e ½ doses de destilados/dia Total: 15- 35 U / semana</td> </tr> <tr> <td>= 350 ml cerveja = 90 ml vinho = 50 ml destilado</td> <td>Grave</td> <td>> 4 latas de cerveja/dia ou > 6 taças de vinho/dia ou > 3 doses de destilado/dia Total: . > 51 U / semana</td> <td>> 3 latas de cerveja/dia ou > 5 taças de vinho ou > 2 e ½ doses de destilados/dia Total: > 36 U / semana</td> </tr> </tbody> </table>				Homem	Mulher	Classificação de etilismo segundo OMS:	Leve	1 lata de cerveja/dia ou 2 taças de vinho/dia ou 1 dose de destilado/dia Total: 21 U / semana	1 lata de cerveja/dia ou 1 taça de vinho/dia ou ½ dose de destilado/dia Total: 14 U/semana	1 unidade (U) álcool = 10 g	Moderado	2 a 4 latas de cerveja/dia ou 2 a 6 taças de vinho/dia ou 1 a 3 dose de destilado/dia Total: 22- 50 U / semana	1 a 3 latas de cerveja/dia ou 1 a 5 taças de vinho/dia ou ½ a 2 e ½ doses de destilados/dia Total: 15- 35 U / semana	= 350 ml cerveja = 90 ml vinho = 50 ml destilado	Grave	> 4 latas de cerveja/dia ou > 6 taças de vinho/dia ou > 3 doses de destilado/dia Total: . > 51 U / semana	> 3 latas de cerveja/dia ou > 5 taças de vinho ou > 2 e ½ doses de destilados/dia Total: > 36 U / semana
	Homem	Mulher															
Classificação de etilismo segundo OMS:	Leve	1 lata de cerveja/dia ou 2 taças de vinho/dia ou 1 dose de destilado/dia Total: 21 U / semana	1 lata de cerveja/dia ou 1 taça de vinho/dia ou ½ dose de destilado/dia Total: 14 U/semana														
1 unidade (U) álcool = 10 g	Moderado	2 a 4 latas de cerveja/dia ou 2 a 6 taças de vinho/dia ou 1 a 3 dose de destilado/dia Total: 22- 50 U / semana	1 a 3 latas de cerveja/dia ou 1 a 5 taças de vinho/dia ou ½ a 2 e ½ doses de destilados/dia Total: 15- 35 U / semana														
= 350 ml cerveja = 90 ml vinho = 50 ml destilado	Grave	> 4 latas de cerveja/dia ou > 6 taças de vinho/dia ou > 3 doses de destilado/dia Total: . > 51 U / semana	> 3 latas de cerveja/dia ou > 5 taças de vinho ou > 2 e ½ doses de destilados/dia Total: > 36 U / semana														
<p>4.14. Em relação ao uso de anabolizantes (hormonal) e/ou suplementos, em que opção você se enquadra?</p>	<p>(1) É usuário Descrever: _____ (2) Ex-usuário (3) Nunca usou</p>	<p>□</p>															
<p>4.15. Com que frequência você faz exames dos dentes e da gengiva?</p>	<p>(0) Nunca fiz</p>	<p>□</p>															

	(1) 1 vez /ano (2) 2 vez /ano (3) 1 vez /5 anos	<input type="checkbox"/>
--	---	--------------------------

5. História familiar		
5.1. Diabetes tipo 1 Qual o grau de parentesco com o indivíduo?	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe E. Parente de 3º grau (primo): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/>
5.2. Diabetes tipo 2 Qual o grau de parentesco com o indivíduo?	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe E. Parente de 3º grau (primo): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/>
5.3. Obesidade Qual o grau de parentesco com o indivíduo?	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.4. Hipertensão arterial (pressão alta) Qual o grau de parentesco com o indivíduo?	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.5. Doença coronariana precoce (doença do coração com enfarte , dor no peito ao esforço físico) < 55 anos (homem) < 65 anos (mulher) Grau de parentesco com o indivíduo?	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.6. Doença celíaca	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.7. Vitiligo (manchas brancas pelo corpo)	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/>

		D. <input type="checkbox"/>
5.8. Alopecia (queda de cabelo acentuada)	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.9. Tireoidopatias autoimunes Descrever: _____ _____ _____	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
5.10. Artrite reumatoide	A. Pai/mãe: (0) Não tem (1) Pai (2) Mãe (3) ambos (9) Não sabe B. Irmãos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem irmãos (9) Não sabe C. Filhos: (0) Não tem (1) um (2) dois ou mais (8) Não tem filhos (9) Não sabe D. Parente de 2º grau (avós e/ou tios): (0) Não (1) Sim (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/>
6. Avaliação da dieta		
6.1. Quem é o principal orientador de sua alimentação?	(1) Nutricionista (2) Médico (3) Outro profissional de saúde (4) Leigo (5) Revistas/Jornais (6) O Próprio paciente	<input type="checkbox"/>
6.2. No último ano teve consulta com nutricionista?	A. (1) Sim B. Número de consultas com nutricionista no último ano (2) Não	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
6.3. Você faz algum tipo de dieta?	(1) Sim (2) Não <i>(Se não faz dieta, pular para item 6.6 e deixar demais caselas em branco)</i>	<input type="checkbox"/>
6.4. Qual o tipo principal de dieta você faz ?	(1) Restringe apenas açúcar e doces (2) Dieta de calorias (3) Contagem de carboidratos (4) Índice glicêmico (5) Dieta dos pontos (6) Vigilantes do peso (7) Dieta para Diabetes, como orientado pela Nutricionista (fracionada, rica em vegetais, sem açúcar) (8) Outra. Descrever: _____	<input type="checkbox"/>
6.5. Quanto você acha que segue sua dieta?	(1) 100% (2) 80%	

	(3) 50% (4) Entre 30 e 50% (5) <30%		<input type="checkbox"/>
6.6. Qual a maior dificuldade que você acha para seguir a dieta ?	A. Deixar de comer doces (1) Sim (2) Não B. Comer verduras, legumes e frutas (1) Sim (2) Não C. Respeitar a quantidade da alimentação (1) Sim (2) Não D. Respeitar o horário da alimentação (1) Sim (2) Não E. Entender as listas de substituição de alimentos fornecidas junto com a dieta (1) Sim (2) Não	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/>	
6.7. Qual alimento é usado para tratar a hipoglicemia?	(1) Doces (2) Açúcar (3) Suco de fruta (4) Biscoito recheado ,bolachas ou pão (5) Sucos/ refrigerante (6) Outros. Especificar _____		<input type="checkbox"/>
6.8. Consome produtos dietéticos? <i>Se não usa produtos dietéticos, deixar casela B e branco</i> <i>Caso use mais de um produto circular as opções e colocar os respectivos números nas caselas</i> <i>Ex:adoçante, refrigerante e sorvetes :colocar nas caselas ;125</i>	A. (1) Sim (2) Não	B. Qual? (1) Adoçante (2) Gelatina (3) Pudim (4) Sorvete (5) Refrigerantes (6) Todos (7) Outros. Descrever: _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. Atividades educativas em diabetes			
7.1. Você teve consulta de enfermagem no último ano? <i>Se não, deixar questão 7.2 em branco e pular para 7.3</i>	A.(1) Sim (2) Não	B. Número de consultas com enfermagem no último ano	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
7.2. Qual a finalidade das consultas com enfermagem?	(1) Receber fitas de glicosímetro ou insulina (2) Receber instrução educação sobre Diabetes (3) Ambas		<input type="checkbox"/>
7.3. Você participou de algum grupo de reunião de pacientes diabéticos no último ano?	A.(1) Sim (2) Não	B. Número de vezes/ano	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
7.4. Você participou de algum programa de educação para pacientes diabéticos no último ano?	A.(1) Sim (2) Não	B. Número de vezes/ano	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>

7.5. Você sabe o que significa HbA1c (hemoglobina glicada)?	(1) Sim (2) Não (se não, pular para questão 7.7 e deixar questão 7.6 em branco)	<input type="checkbox"/>
7.6 Marque a opção que você ache que significa HbA1c?	(1) Controle do Diabetes atual (2) Controle do Diabetes nos últimos 3 meses (3) Controle do Diabetes no último ano	<input type="checkbox"/>
7.7 Você sabe qual o valor ideal de HbA1c para pacientes com Diabetes?	(1) Menor que 7% (2) Menor que 8% (3) Menor que 9% (9) Não sabe	<input type="checkbox"/>
7.8. Você sabe o valor da sua última HbA1c?	A. (1) Sim B. Valor: _____ (2) Não	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.9. Você sabe para que serve a monitorização da glicose?	A. (1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
7.10. Após a verificação da glicose alta, você altera o seu tratamento do Diabetes? <i>Se não muda deixar casela B em branco</i>	A. (1) Sim B. (1) Altera a dose da insulina (2) Não (2) Altera a dieta (3) Altera a frequência/intensidade do exercício (4) Todos	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
8. Uso de insulina		
Complete a tabela seguinte com as respostas dadas pelo paciente ou que constam no prontuário médico na data da entrevista		
8.0 Qual o esquema de insulinização atual? <i>Se usa Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SIC) de insulina, deixar demais caselas em branco e pular para questão 8.10</i>	(1) Insulina de longa ação / intermediária (2) Insulina de ação rápida (3) Insulina de longa ação/intermediária e rápida (4) SIC de insulina	<input type="checkbox"/>
8.1. Qual a insulina de longa ação / intermediária que está usando no momento? <i>Se não usa, deixar demais caselas em branco e pular para questão 8.5</i>	(1) NPH (2) Glargina (3) Detemir (4) Não uso	<input type="checkbox"/>
8.2. Dose da insulina de longa ação / intermediária que está usando no momento ?	Dose U/dia _____ Ex: Dose que usou ontem	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.3. Número de aplicações por dia da insulina de longa ação / intermediária que está usando no momento ?	(1) Uma vez (2) Duas vezes (3) Três vezes (4) Quatro vezes (5) Mais de quatro vezes	<input type="checkbox"/>

8.4. Como obtém a insulina de longa ação / intermediária que está usando no momento ?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares	└		
8.5 Faz uso no momento de insulina de ação rápida? <i>Se não pular para a questão 8.10 e deixar as demais caselas em branco</i>	(1) Sim, regularmente (2) Não (3) Sim, mas irregularmente (quando tenho)	└		
8.6. Qual a insulina de ação rápida que está usando no momento ?	(1) Regular (2) Lispro (3) Aspart (4) Glulisina	└		
8.7. Dose de insulina de ação rápida que está usando no momento ? <i>Ex: dose que usou ontem</i>	A. Dose U/dia _____	A. └ └ └ └		
8.8. Número de aplicações por dia de insulina de ação rápida que está usando no momento ? <i>Ex: dose que usou ontem</i>	(1) Uma vez (2) Duas vezes (3) Três vezes (4) Quatro vezes (5) Mais de quatro vezes	└		
8.9. Como obtém a insulina rápida que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares	└		
8.10 Faz auto monitorização da glicemia em casa no momento ?	(1) Sim (2) Não (<i>Se não faz pular para a questão 8.13 e deixar demais caselas em branco</i>) (3) Não faço, pois não recebo fitas e/ou não tenho glicosímetro (<i>Se não faz pular para a questão 8.13 e deixar demais caselas em branco</i>)	└		
8.11. Medições da glicemia pré - prandial por dia: A- Frequência diária B-Mede glicemia após a refeição?	A.Frequência diária (glicemia pré prandial) (0) Somente quando tenho sintomas (1) Menos 1x/dia (2) Uma (3) Duas (4) Três (5) Quatro	B. Mede glicemia após a refeição? (1) Sim (2) Não	C.Frequência diária (glicemia pós prandial) (0) Somente quando tenho sintomas (1) Menos 1x/dia (2) Uma (3) Duas (4) Três	A. └ B. └

	(6) ≥ Cinco		(5) Quatro (6) ≥ Cinco	C. <input type="checkbox"/>
8.12. Como obtém as fitas para auto monitorização?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
8.13. Você utiliza seringa ou caneta para aplicação de insulina?	(1) Seringa (2) Caneta (3) Ambas			<input type="checkbox"/>
8.14 Como obtém as seringas / canetas para aplicação de insulina? <i>Se usa caneta de insulina, preencher apenas casela B, deixar demais questões em branco e pular para questão 8.17</i>	A. SERINGA	B. CANETA		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			
8.15 Você reutiliza as seringa de insulina?	A.(1) Sim (2) Não	B. Se sim, quantas vezes: _____		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.16 Quantas seringas de insulina você utiliza por mês?	Número de seringas de insulina por mês: _____			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.17. Como obtém as agulhas para aplicação de insulina?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
8.18 Você reutiliza as agulhas de insulina?	A.(1) Sim (2) Não	B. Se sim, quantas vezes: _____		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.19. Quantas agulhas de insulina você utiliza por mês?	Número de agulhas de insulina por mês: _____			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.20. Você usa SIC de insulina (bomba) ?	(1) Sim. Qual ? _____ (2) Não (Se não usa, deixar demais caselas em branco e pular para questão 8.24)			<input type="checkbox"/>
8.21. Qual a insulina que você utiliza no SIC de insulina (bomba)?	(1) Regular (2) Aspart (3) Lispro (4) Glulisina			<input type="checkbox"/>

8.22. Como adquire os insumos do SIC de insulina (bomba) ?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares		<input type="checkbox"/>
8.23. Qual a dose total de insulina ao dia ?	A. Dose U/dia _____ B. Dose U/kg _____		A. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.24. Aderência à aplicação de insulina			
8.24.1. Você alguma vez se esqueceu de aplicar insulina?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
8.24.2. Você já se descuidou dos horários de aplicação de insulina?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
8.24.3. Você parou de aplicar a insulina alguma vez, por estar se sentindo melhor ?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
8.24.4. Você já aumentou a dose de insulina por conta própria, alguma vez, por estar se sentindo mal ?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
8.24.5. Escore total de aderência ao tratamento	Total de pontos: _____		<input type="checkbox"/>
Escore 0= Adesão máxima Escore 1 a 2 = adesão moderada Escore 3 a 4 = Adesão mínima			
9. Uso de outras medicações no último ano			
Complete a tabela seguinte de acordo com as respostas dadas pelo paciente ou que constam no prontuário médico na última consulta referente às medicações em uso			
Nome da medicação	A. Em uso?	B. Dose diária total	C. Tempo de uso (meses)
9.1. Estatina Princípio ativo: Nome comercial:	A.(1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.1.1. Como obtém a estatina que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares		<input type="checkbox"/>
9.2. Usa inibidor do sistema renina angiotensina aldosterona?	A.(1) Sim (2) Não	B. (1) IECA (2) Inibidor de receptor de AT1 (3) Ambos	A. <input type="checkbox"/>

Se não usa, pular para questão 9.3 e deixar demais caselas em branco				B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.2.1. IECA Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.2.2. Como obtém o IECA que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital, SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.2.3 Inibidor de receptor AT1 Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.2.4. Como obtém o inibidor de AT1 que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital, SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.3. Diurético <i>Se não pular para questão 9.4 e deixar demais caselas em branco</i>	(1) Sim (2) Não			<input type="checkbox"/>
9.3.1. Diurético TIPO Tiazídicos e similares Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.3.1.1. Como obtém o diurético tipo tiazídico que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital, SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.3.2. Diurético TIPO Furosemida Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

		<i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.3.2.1. Como obtém o diurético tipo furosemida que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.3.3. Outros Diuréticos	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.3.3.1. Como obtém outros diuréticos que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.4. Beta bloqueador	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.4.1. Como obtém o beta bloqueador que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.5. Bloqueador de canal de cálcio	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.5.1. Como obtém o bloqueador de canal de cálcio que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado			

	(6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.6. Metformina Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.6.1. Como obtém a metformina que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.7. Hormônio tireoidiano Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.7.1. Como obtém o hormônio tireoidiano que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.8. AAS ou similares Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.8.1. Como obtém o AAS ou similares que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.9. Nitrato Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> A. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

9.9.1. Como obtém o nitrato que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.10. Fibrato Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.10.1. Como obtém o fibrato que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.11. Antidepressivo Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.11.1. Como obtém o antidepressivo que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>
9.12. Ansiolítico Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.12.1. Como obtém o ansiolítico que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>

9.13. Outros medicamentos (uso contínuo) Princípio ativo: Nome comercial:	A. (1) Sim (2) Não	B. _____ mg <i>Se não usa deixar questões B e C em branco</i>	C. _____ meses	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.13.1. Como obtém os outros medicamentos que está usando no momento?	(1) Recebe grátis no seu hospital ,SUS ou outro órgão público (2) Compra na farmácia popular (3) Compra em farmácia comum (4) Recebe grátis após mandato judicial (Defensoria Pública) (5) Doação da Indústria farmacêutica ou outro órgão privado (6) Tem cobertura parcial ou total do plano de saúde (7) Doação de amigos/ familiares			<input type="checkbox"/>

9.14. Adesão ao tratamento

Se não usa medicamentos orais, pular para questão 10 e deixar demais caselas em branco

9.14.1. Você, alguma vez, se esqueceu de tomar os seus remédios?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
9.14.2. Você já se descuidou dos horários de tomar seus remédios?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
9.14.3. Você, alguma vez, parou de tomar os seus remédios, por estar se sentindo melhor ?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
9.14.4. Você, alguma vez, aumentou a dose de seus remédios, por estar se sentindo mal ?	(1) Sim (0) Não	Sim= 1 ponto Não = 0 ponto	<input type="checkbox"/>
9.14.5. Escore total de adesão ao tratamento	Total de pontos: _____		<input type="checkbox"/>
Escore 0= Adesão máxima Escore 1 a 2 = adesão moderada Escore 3 a 4 = Adesão mínima			

10. Sinais e sintomas

10.1. Você sente muita fome, muita sede, urina muito, acorda à noite para urinar?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.2. Você urina pequenas quantidades várias vezes ao dia?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.3. Você apresentou mais de 2 infecções urinárias no último ano?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.4. Você tem vontade de urinar e não consegue?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.5. Quando tem vontade de urinar, precisa ser na mesma hora? Tem urgência para urinar?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.6. Para os homens: você tem dificuldade para ereção? Para as mulheres: você tem secreção vaginal?	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
10.7. Você tem diarreia do tipo explosiva freqüente e principalmente à noite ?	(1) Sim	<input type="checkbox"/>

	(2) Não		
10.8. Você costuma ficar mais de três dias sem evacuar?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.9. Você perde fezes sem sentir?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.10. Você sente enjôo após a alimentação?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.11. Você se sente empachado (exemplo, com estômago cheio) após comer?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.12. Você já notou muito suor no rosto e ou no tronco após comer?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.13. Você sente tonturas ou já desmaiou ao se levantar?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.14. 0. Você teve hipoglicemia (glicose < 60 mg/dL) no último mês?	(1) Sim (2) Não (Se não pular para questão 10.15 e deixar demais caselas em branco)		<input type="checkbox"/>
10.14.1. Se sim: <i>Você foi capaz de fazer algo para melhorar sem precisar de ajuda ? (Hipoglicemia leve/moderada: paciente é capaz de auto medicação)</i> <i>Você precisou de ajuda de outra pessoa poder melhorar, ou foi levado ao hospital ? (Hipoglicemia grave: paciente necessita da ajuda de terceiros)</i>	A1. Leve/moderada (1) Sim (2) Não A2. Número <i>Se não teve hipoglicemia leve/moderada, deixar item A2 em branco</i>	B1. Grave (1) Sim (2) Não B2. Número <i>Se não teve hipoglicemia leve/moderada, deixar item B2 em branco</i>	A1. <input type="checkbox"/> A2. <input type="checkbox"/> B1. <input type="checkbox"/> B2. <input type="checkbox"/>
10.14.2. A. Se sim, este episódio foi assintomático? B. Quantas vezes aconteceram no último mês? C. Quantos episódios de hipoglicemia ocorreram na madrugada?	A. (1) Sim (2) Não B. Número de episódios de hipoglicemia assintomático: C. Número de episódios de hipoglicemia na madrugada:		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/>
10.14.3 Qual o horário mais freqüente da hipoglicemia? Hipoglicemia na madrugada será definida como glicemia < 60 mg/dL após meia noite.	(1) Manhã (2) Tarde (3) Noite (4) Madrugada (5) Sem horário específico		<input type="checkbox"/>
10.15.0. Algum episódio de internação no último ano? <i>Se não pular para questão 10.16 e deixar demais caselas em branco</i>	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.15.1. Quantas vezes você ficou internado no último ano?	() Número de vezes		<input type="checkbox"/>
10.15.2. Você ficou internado em :	A. Internação 1: B. Internação 2 C. Internação 3: D. Internação 4:	(1) Quarto (2) Enfermaria (3) Unidade de terapia intensiva (4) Unidade semi intensiva	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/>

	E. Internação 5: F. Internação 76:	(5) Emergência	D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>
10.15.3. Quantos dias você ficou internado? Se ficou internado na emergência, considerar 1 dia Deixar demais caselas em branco, caso não tenha ficado internado	A. Internação 1: B. Internação 2 C. Internação 3: D. Internação 4: E. Internação 5: F. Internação 76:	() Número de dias	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>
10.15.4 Qual foi o motivo da internação?	A. Internação 1: B. Internação 2 C. Internação 3: D. Internação 4: E. Internação 5: F. Internação 76:	(1) Hiperglicemia com cetoacidose (2) Hiperglicemia sem cetoacidose (3) Hipoglicemia (4) Complicações do diabetes Qual? _____ (5) Outros	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>
10.15.5. Você acha que houve algum fator que influiu para sua internação por hiperglicemia?	(1) Sim (2) Não (Se não deixar questão 10.15.6 em branco e pular para 10.16)		<input type="checkbox"/>
10.15.6. Qual foi o fator que influenciou para sua internação por hiperglicemia? <i>Se não ficou internado por hiperglicemia, pular para questão 10.16 e deixar demais caselas em branco</i>	A. Internação 1: B. Internação 2: C. Internação 3: D. Internação 4: E. Internação 5: F. Internação 76:	(1) Infecção (2) Não houve fator desencadeante (3) Erro da administração de insulina (4) Estresse (5) Outros (9) Não sabe	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>
10.16. Você já apresentou ou ainda apresenta dor no peito? <i>Se não, pular para questão 11 e deixar demais caselas em branco</i>	(1) Sim Descrever dor: _____ (2) Não _____		<input type="checkbox"/>
10.16.1. A dor no peito piora com esforço?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.16.2. A dor no peito piora com a respiração?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.16.3. A dor no peito piora quando apertada?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>
10.16.4. A dor no peito melhora com repouso?	(1) Sim (2) Não		<input type="checkbox"/>

	(2) Não	B. Número de vezes no último ano _ _ _ _	
11.9. Tem outras patologias oculares?	(0) Não tem (1) Catarata (2) Glaucoma (3) Outras Descrever: _____		_
11.10. Hipertensão arterial sistêmica	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. _ B. _ _
11.11. Dislipidemia	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. _ B. _ _
11.12. Doença coronariana clínica	A.1. Angina (1) Sim (2) Não A.2. Infarto Prévio (1) Sim (2) Não A.3. Revascularização (1) Sim (2) Não A.4. Angioplastia (1) Sim (2) Não	B.1. Idade ao diagnóstico _____(anos) B.2. Idade ao diagnóstico _____(anos) B.3. Idade ao diagnóstico _____(anos) B.4. Idade ao diagnóstico _____(anos)	A. 1. _ B. 1. _ _ A. 2. _ B. 2. _ _ A. 3. _ B. 3. _ _ A. 4. _ B. 4. _ _
11.13. Investigação de doença cardiovascular	A. ECG de repouso (1) Sim (2) Não B. Teste ergométrico (1) Sim (2) Não C. Eco de estresse (1) Sim (2) Não D. Cintilografia (1) Sim (2) Não E. Escore de cálcio (1) Sim (2) Não F. Cinecoronariografia (1) Sim (2) Não G. Doppler de carótidas (1) Sim (2) Não H. MAPA (1) Sim (2) Não I-Outros (descrever) (1) Sim (2) Não _____		A. _ B. _ C. _ D. _ E. _ F. _ G. _ H. _ I. _
11.14. Arritmia cardíaca	A. (0) Não tem arritmia (1) Fibrilação atrial (2) Flutter atrial (3) BAV _____ grau (4) Outras: _____	B. Idade ao diagnóstico _____	A. _ B. _ _
11.15. Doença arterial cerebral e periférica	A. (0) Não tem (1) MMII	B. Idade ao diagnóstico _____	A. _ B. _ _

	(2) Carótida (3) Revascularização (4) Angioplastia		
11.16. Insuficiência cardíaca	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.17. DPOC/asma	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.18. O centro faz exame de microalbuminúria ou encaminha para realizar em laboratório fora da instituição?	(1) Sim, o centro faz de rotina (2) Sim, o centro faz mas só para pesquisa (3) O centro encaminha para realizar em laboratório fora da instituição (4) O centro não faz e não encaminha para realizar fora		<input type="checkbox"/>
11.19. Microalbuminúria Não esquecer de marcar a unidade Não aplicável: paciente em hemodiálise e diálise peritoneal	A. Frequência/ano _____ B. Valor da primeira amostra _____ C. Valor da segunda amostra _____ D. Valor da terceira amostra _____ E. Unidade: (1) ug/min; (2) mg/L; (3) mg / 24horas; (4) mg alb/gr creat (5) mg/dL F. Coleta de urina em (1) 10 h (2) 12 h (3) 24 h (4) amostra isolada		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/> D. <input type="checkbox"/> E. <input type="checkbox"/> F. <input type="checkbox"/>
11.20. Proteinúria Não esquecer de marcar a unidade	A. Frequência/ano _____ B. Valor da última _____ C. Unidade: (1) mg /24 horas; (2) g/24hs; (3) mg/dL; (4) g/L		A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/> C. <input type="checkbox"/>
11.21. Nefropatia diabética	A. (0) Normoalbuminúria (1) Microalbuminúria (confirmada em 2 amostras) (2) Proteinúria (confirmada em 2 amostras) (3) Doença renal crônica em tratamento conservador (4) Doença renal crônica em tratamento por hemodiálise (5) Doença renal crônica em tratamento por diálise peritoneal (6) Transplante renal	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.22. Neuropatia diabética	A. (0) Não tem neuropatia clínica (1) Neuropatia sensitivo-motora (polineuropatia simétrica distal) (2) Mononeuropatia (3) Neuropatia Autonômica Cardiovascular (4) Neuropatia Autonômica Gastrointestinal (5) Neuropatia Autonômica Gênito-urinária (disfunção erétil, secura vaginal)	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/>

	(6) Neuropatia Autonômica Gênito- urinária (bexiga neurogênica) (7) Mais de uma neuropatia (9) Sem dados no prontuário		B. <input type="checkbox"/>
11.23. Doença periodontal	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.24. Artrite reumatoide	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.25. Hipertireoidismo	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.26. Hipotireoidismo (Tireoidite de Hashimoto)	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.27. Nódulo de tireóide	A. (1) Sim (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
11.28. Outras doenças (perguntar sobre doenças autoimunes e incluir câncer)	A. (1) Sim Descrever: _____ _____ (2) Não	B. Idade ao diagnóstico _____	A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo			
13. EXAME FÍSICO			
13.1. Peso (kg) (pode ser o obtido durante a entrevista)	_____ kg		
<i>Retirar os sapatos e o máximo de peças extras de vestuário (casacos, aventais, cinto, etc.), além de chaves, celular, carteira e qualquer outro item que poderia interferir na determinação da massa corporal. Durante a aferição o paciente manteve os pés unidos no centro da balança, com o corpo ereto, com o peso distribuído igualmente nos dois pés, procurando ficar imóvel, com os braços estendidos ao longo do corpo e de costas para o visor.</i>			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13.2. Altura, em centímetros (pode ser a obtida durante a entrevista) <i>No estadiômetro.</i>	_____ cm		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13.3. Circunferência abdominal, em centímetros (pode ser a obtida durante a entrevista)	_____ cm		
<i>Medir circunferência abdominal na linha média entre rebordo costal inferior da última costela e rebordo superior da crista ilíaca, diretamente na pele. Medir duas vezes e colocar a segunda medida em caso de medidas diferentes.</i>			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	_____ Kg/m ²		

13.4. IMC		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
13.5. Pressão arterial sistólica	<input type="text"/> mmHg	A. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> B. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> C. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> D. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<i>(Pode ser a obtida durante a entrevista; aferir PA no braço direito, 3 vezes na posição sentada, após repouso de 5 minutos. Colocar os valores das 3 verificações de PA e na letra D colocar a média obtida das 3 aferições de PA.)</i>		
13.6. Pressão arterial diastólica	<input type="text"/> mmHg	A. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> B. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> C. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> D. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<i>(Pode ser a obtida durante a entrevista; aferir PA no braço direito, 3 vezes na posição sentada, após repouso de 5 minutos. Colocar os valores das 3 verificações de PA e na letra D colocar a média obtida das 3 aferições de PA.)</i>		
13.7. Frequência cardíaca <i>(Pode ser a obtida durante a entrevista)</i>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
13.8. Existe a presença de acanthosis nigricans ?	(1) Sim (2) Não	<input type="text"/>
PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo		
18. Exames laboratoriais: dados conforme protocolo do estudo		
18.1. DATA: DIA / MÊS / ANO (caso não tenha o dia, completar com Mês / Ano e, se não tiver o Mês, completar apenas com o Ano)	<i>Jejum de 10 /12hs estoque de soro nos centros sob refrigeração e posterior envio ao centro coordenador por courier.</i>	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano
EXAME	VALOR	UNIDADE DE MEDIDA
18.2. Hemoglobina Glicada (HPLC) (BIORAD)	A. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Valor referência do Método B. Mínimo <input type="text"/> <input type="text"/> C. Máximo <input type="text"/> <input type="text"/>
18.3. Glicemia de jejum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	MgdL
18.5. Colesterol total	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dl
18.6. Triglicerídeos	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
18.7. HDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
18.8. LDL	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
18.9. Creatinina	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
18.10. Uréia	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL
18.17. Ácido úrico	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	mg/dL

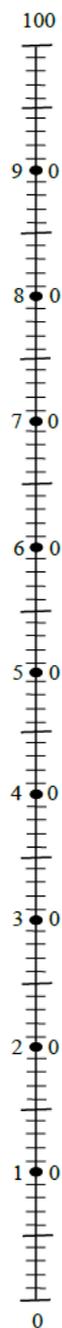
18.21. Hemoglobina	_ _ _ _		g/dL
18.22. Leucometria	_ _ _ _		Células/mm ³
18.23. Plaquetas	_ _ _ _		Células/mm ³
18.25. Concentração urinária de albumina em amostra urinária Unidade: mg /L	A.Valor da primeira amostra: _____ B.Valor da segunda amostra: _____ C.Valor da terceira amostra: _____		A. _ _ _ _ B. _ _ _ _ C. _ _ _ _
18.26. Retinopatia diabética – Mapeamento de Retina (realizado durante o estudo)	A.1- Olho direito / A.2 – Olho esquerdo (0) Ausente (1) Retinopatia diabética não proliferativa leve (2) Retinopatia diabética não proliferativa moderada (3) Retinopatia diabética não proliferativa severa (4) Retinopatia diabética não proliferativa: status pós laser (5) Retinopatia diabética proliferativa (6) Retinopatia diabética proliferativa: status pós laser (7) Maculopatia	B. Data	A.1 _ _ A.2 _ _ B. _ _ , _ _ , _ _

21. Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Solicitar ao paciente que marque na escala a nota que classifica o seu estado de saúde e escreva ao lado a nota aferida.

□ □ □

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo		
22. EUROQUOL: Avaliação da Qualidade de Vida		
Solicitar ao paciente que informe como se sente hoje em relação à:		
22.1. Mobilidade	(1) Não tenho problemas em andar (2) Tenho alguns problemas em andar (3) Estou limitado a ficar na cama	<input type="checkbox"/>
22.2. Cuidados Pessoais	(1) Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais (2) Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir (3) Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	<input type="checkbox"/>
22.3. Atividades Habituais (<i>ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer</i>)	(1) Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais (2) Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais (3) Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	<input type="checkbox"/>
22.4. Dor/Mal Estar	(1) Não tenho dores ou mal-estar (2) Tenho dores ou mal-estar moderados (3) Tenho dores ou mal-estar extremos	<input type="checkbox"/>
22.5. Ansiedade/Depressão	(1) Não estou ansioso (a) ou deprimido (a) (2) Estou moderadamente ansioso (a) ou deprimido (a) (3) Estou extremamente ansioso (a) ou deprimido (a)	<input type="checkbox"/>
PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo		
23. Questões pessoais – realizar apenas em pacientes com idade \geq 10 anos que deverão responder sozinhos		
23.1. Procuo esconder das pessoas que tenho Diabetes	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.2. Tenho medo de ter complicações sérias	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.3. Sinto-me sobrecarregado pelo esforço constante para controlar o Diabetes	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.4. Tenho medo de não ter ninguém por perto para me ajudar num episódio de hipoglicemia	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.5. O Diabetes foi a pior coisa que me aconteceu	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.6. Procuo esconder das minhas amigadas, colegas de trabalho que tenho Diabetes	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.7. Sinto que meus amigos/familiares não me apóiam nos esforços para controlar o Diabetes	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.8. Sinto-se insatisfeito com o meu tratamento	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
23.9. Não gosto de ser chamado de "diabético"	(1) Verdadeiro (2) Falso	<input type="checkbox"/>

23.10. Acredito que tenho a capacidade de controlar meu Diabetes	(1) Sim (2) Não	┌
PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo		
24. Questionário SF-6D- Brasil (Marque o item que mais se aproxima da maneira que você se sente)		
24.1. Capacidade funcional	(1) Sua saúde <u>não</u> dificulta que você faça <u>atividades vigorosas</u> (2) Sua saúde dificulta <u>um pouco</u> que você faça <u>atividades vigorosas</u> (3) Sua saúde dificulta <u>um pouco</u> que você faça <u>atividades moderadas</u> (4) Sua saúde dificulta <u>muito</u> que você faça <u>atividades vigorosas</u> (5) Sua saúde dificulta <u>um pouco</u> para você tomar banho ou vestir-se (6) Sua saúde dificulta <u>muito</u> para você tomar banho ou vestir-se	┌
24.2. Limitação global	(1) Você <u>não</u> teve problemas com o seu trabalho ou alguma outra atividade diária regular como consequência de sua saúde física ou algum problema emocional (2) Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como <u>consequência de sua saúde física</u> (3) Você realizou menos tarefas do que você gostaria como <u>consequência de algum problema emocional</u> (4) Você esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades como <u>consequência de sua saúde física</u> e realizou menos tarefas do que você gostaria como <u>consequência de algum problema emocional</u>	┌
24.3. Aspectos sociais	(1) Sua saúde física ou problemas emocionais <u>não interferiram</u> em suas atividades sociais em <u>nenhuma parte do tempo</u> (2) Sua saúde física ou problemas emocionais <u>não interferiram</u> em suas atividades sociais em uma <u>pequena parte do tempo</u> (3) Sua saúde física ou problemas emocionais <u>não interferiram</u> em suas atividades sociais em <u>alguma parte do tempo</u> (4) Sua saúde física ou problemas emocionais <u>não interferiram</u> em suas atividades sociais na <u>maior parte do tempo</u> (5) Sua saúde física ou problemas emocionais <u>não interferiram</u> em suas atividades sociais <u>todo o tempo</u>	┌
24.4. Dor	(1) Você <u>não</u> teve <u>nenhuma</u> dor no corpo (2) Você teve dor, mas a dor <u>não</u> interferiu <u>de maneira alguma</u> em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) (3) Você teve dor, que interferiu <u>um pouco</u> em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) (4) Você teve dor, que interferiu <u>moderadamente</u> em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) (5) Você teve dor, que interferiu <u>bastante</u> em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa) (6) Você teve dor, que interferiu <u>extremamente</u> em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)	┌
24.5. Saúde mental	(1) Você <u>nunca</u> tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida (2) Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida <u>em uma pequena parte do tempo</u>	

	(3) Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida <u>em alguma parte do tempo</u> (4) Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida <u>na maior parte do tempo</u> (5) Você tem se sentido uma pessoa muito nervosa ou desanimada e abatida <u>todo o tempo</u>	<input type="checkbox"/>
24.6. Vitalidade	(1) Você tem se sentindo com muita energia <u>todo o tempo</u> (2) Você tem se sentindo com muita energia <u>na maior parte do tempo</u> (3) Você tem se sentindo com muita energia <u>em alguma parte do tempo</u> (4) Você tem se sentindo com muita energia <u>em uma pequena parte do tempo</u> (5) Você tem se sentindo com muita energia <u>nunca</u>	<input type="checkbox"/>
PARTE II - Dados obtidos durante a entrevista conforme protocolo do estudo		
25. Questionário WPAI (Produtividade e capacidade diminuída no trabalho - Questionário de saúde geral)		
<i>Problema de saúde = qualquer problema físico ou emocional ou sintoma</i>		
25.1. Você está atualmente empregado (trabalho remunerado)? <i>Se não, pular para questão 25.6 e deixar demais caselas e branco</i>	(1) Sim (2) Não	<input type="checkbox"/>
25.2. Durante os últimos 7 dias, quantas horas você deixou de trabalhar por causa de problemas de saúde? <i>Inclua as horas não trabalhadas quando você esteve doente, chegou atrasado, saiu mais cedo, etc., por causa de sua saúde ou problemas digestivos. Não inclua o tempo que você perdeu para participar deste estudo</i>	_____ Horas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25.3. Durant os últimos 7 dias, quantas horas você deixou de trabalhar por causa de qualquer outra razão, como férias, feriado, tempo livre para participar deste estudo?	_____ Horas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25.4. Durante os últimos 7 dias, quantas horas você trabalhou? <i>Se não trabalhou, escreva 0 e pule para questão 25.6</i>	_____ Horas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25.5. Durante os últimos 7 dias quanto os seus problemas afetaram a sua produtividade enquanto estava trabalhando? <i>Pense nos dias em que você esteve limitado na quantidade de trabalho que você poderia fazer, dias em que você fez menos do que gostaria, ou dias em que você foi menos cuidadoso do que o normal no seu trabalho.</i>	Se os problemas de saúde afetaram seu trabalho só um pouco, escolha um número baixo. Escolha um número alto se os problemas de saúde afetaram demais o seu trabalho. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 0= Problemas de saúde não afetaram o seu trabalho 10= Problemas de saúde me impediram completamente de trabalhar	<input type="checkbox"/>
25.6. Durante os últimos 7 dias quanto os seus problemas afetaram a sua capacidade de fazer suas atividades regulares diárias (outras além do trabalho do seu emprego)?	Se os problemas de saúde afetaram suas atividades diárias só um pouco, escolha um número baixo. Escolha um número alto se os problemas de saúde afetaram demais suas atividades diárias.	

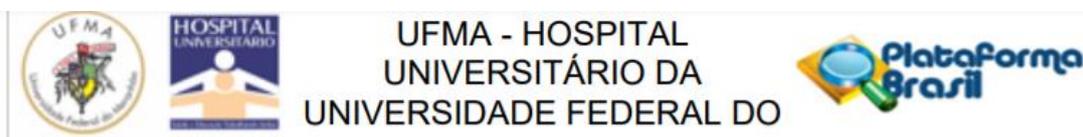
<p>Por atividades regulares, queremos dizer atividades comuns que você faz em casa, fazer compras, cuidar das crianças, ginástica, estudo, etc. Pense nas vezes que você esteve limitado na quantidade ou tipo de atividades que você pode fazer e nas vezes que você fez menos do que gostaria.</p>	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>0= Problemas de saúde não afetaram suas atividades diárias 10= Problemas de saúde me impediram completamente de realizar atividades diárias</p>	<input type="checkbox"/>
--	--	--------------------------

C: Hora do término da entrevista: :
Horas minutos

APÊNDICE C – Questionário da Ancestralidade

QUESTIONÁRIO DE ANCESTRALIDADE			
Cor do Pai		(1) Branca (2) Preta (3) Parda/mulata (4) Amarela/Oriental (5) Indígena (9) Não Sabe	<input type="checkbox"/>
Cor da Mãe		(1) Branca (2) Preta (3) Parda/mulata (4) Amarela/Oriental (5) Indígena (9) Não Sabe	<input type="checkbox"/>
O seu pai nasceu no Brasil? (Se for estrangeiro, pule a próxima questão)		(1) Sim (2) Não (9) Não Sabe	<input type="checkbox"/>
Estado brasileiro onde seu pai nasceu:			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Caso o pai não seja brasileiro, em qual país estrangeiro nasceu?			<input type="checkbox"/>
A. Sabe informar a região deste país estrangeiro que seu pai nasceu?	B. Caso saiba, informar esta região:	A. (1) Sim (2) Não	B. - A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
A sua mãe nasceu no Brasil? (Se for estrangeira, pule a próxima questão)		(1) Sim (2) Não (9) Não Sabe	<input type="checkbox"/>
Estado brasileiro onde sua mãe nasceu:			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Caso sua mãe não seja brasileira, em qual país estrangeiro nasceu?			<input type="checkbox"/>
A. Sabe informar a região deste país estrangeiro que sua mãe nasceu?	B. Caso saiba, informar esta região:	A. (1) Sim (2) Não	B. - A. <input type="checkbox"/> B. <input type="checkbox"/>
Cor do Avô Materno:		(1) Branca (2) Preta (3) Parda/mulata (4) Amarela/Oriental (5) Indígena (9) Não Sabe	<input type="checkbox"/>
Cor da Avó Materna:		(1) Branca (2) Preta	<input type="checkbox"/>

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE BIOMARCADORES DE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA E ANCESTRALIDADE PARA O DIABETES MELITUS TIPO 1 E SUAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS NO ESTADO DO MARANHÃO.

Pesquisador: ROSSANA SANTIAGO DE SOUSA AZULAY

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 59795116.9.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.441.473

ANEXO B – Comprovante de publicação (artigo 1) e submissão (artigo 2)

Artigo 1- Male lineages in Brazilian populations and performance of haplogroup prediction tools (Publicado)



Male lineages in Brazilian populations and performance of haplogroup prediction tools



Juliana Jannuzzi^{a,*}, Julyana Ribeiro^a, Clarice Alho^b, Grasielly de Oliveira Lázaro e Arão^c, Regina Cicarelli^d, Heitor Simões Dutra Corrêa^e, Suelen Ferreira^f, Cíntia Fridman^g, Verónica Gomes^{h,i}, Sílvia Loiola^a, Mariana Flavia da Mota^c, Ândrea Ribeiro-dos-Santos^j, Carlos Antonio de Souza^k, Rossana Santiago de Sousa Azulay^l, Elizeu F. Carvalho^a, Leonor Gusmão^a

^a DNA Diagnostic Laboratory (LDD), State University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

^b Laboratory of Human and Molecular Genetics, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

^c Laboratório de Biologia e DNA Forense, Superintendência de Polícia Técnico-Científica do Estado de Goiás, Goiás, Brazil

^d UNESP-Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Investigação de Paternidade-NAC, São Paulo, Brazil

^e Coordenadora de Perícias em Biologia Molecular, POLITEC – Perícia Oficial e Identificação Técnica, Mato Grosso, Brazil

^f Faculdade Pitágoras, São Luís, Brazil

^g Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da USP, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^h IPATIMUP-Institute of Pathology and Molecular Immunology from the University of Porto, Portugal

ⁱ I3S-Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^j Postgraduate Program in Genetics and Molecular Biology, Laboratory of Human and Medical Genetics, Federal University of Pará, Belém, Brazil

^k Secretaria de Defesa Social Pernambuco, Pernambuco, Brazil

^l Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brazil

Artigo 2 – Genetic ancestry inferred from autosomal and y chromosome markers and HLA genotypes in Type 1 Diabetes from an admixed Brazilian population (Submetido)

SPRINGER NATURE
Editorial System

Rossana Azulay ▾

Your submissions

Track your submissions

Genetic ancestry inferred from autosomal and Y chromosome markers and HLA genotypes in Type 1 Diabetes from an admixed Brazilian population.

Editors invited 26 Feb 21

Corresponding Author: Rossana Santiago de Sousa Azulay

Scientific Reports

7350010e-1359-4b86-94e5-13ec1293892a | v.1.1