

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**  
**ENDOCRINOLOGIA**

**Raça, etnia e as complicações crônicas do diabetes melito tipo 2**

**Dissertação de Mestrado**

**FERNANDO GERCHMAN**

**Orientador: Professor Luis Henrique dos Santos Canani**

**PORTO ALEGRE, DEZEMBRO 2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:**

**ENDOCRINOLOGIA**

**Raça, etnia e as complicações crônicas do diabetes melito tipo 2**

**Dissertação de Mestrado**

**FERNANDO GERCHMAN**

**Orientador: Professor Luis Henrique dos Santos Canani**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Médicas: Endocrinologia, para obtenção do título  
de Mestre.

**PORTO ALEGRE, DEZEMBRO 2004**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Luis Henrique Canani, pela dedicação “*full time*” aos mestrandos e alunos de iniciação científica. Por seu conhecimento científico exemplar, criatividade e originalidade e por acreditar, muitas vezes de maneira ousada, que eu poderia “dar certo”.

Aos professores, contratados e colegas dos Serviços de Medicina Interna e Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que tanto me demonstraram a maneira correta e ética de como proceder quanto ao atendimento do ser humano, no processo saúde doença.

Ao Prof. Mauro Antônio Czepielewski, a quem tive a oportunidade de ser aluno ao passar pelo estágio de Endocrinologia da cadeira de clínica médica 2, em 1993, quando ele começava sua trajetória de professor universitário. De forma exemplar e devido ao seu intenso prazer em ensinar os alunos, foi ele quem me convenceu a seguir na carreira de Endocrinologista.

Ao Prof. Jorge Luis Gross, que representa todo o brilhantismo e o diferencial dos professores e contratados da FAMED-UFRGS e do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Aos alunos de iniciação científica que muitas vezes foram também meus professores, em especial aos brilhantes: Gustavo Nabinger, Paula Picon e Lucas Burtett.

Aos integrantes da unidade de Biologia Molecular do Serviço de Endocrinologia que tanta paciência tiveram comigo, médico prático que decidiu se dedicar um pouco ao laboratório.

À Luiz e Eneida Gerchman, meus pais, e Eduardo Gerchman, meu irmão: “Sem vocês o que seria de mim?”

A Marília Levacov por sua pronta disponibilidade em realizar a revisão técnica e gramatical da dissertação

## Sumário

<b>Lista de abreviaturas</b>	7
<b>Resumo</b>	8
<b>Artigo 1 (de revisão): O emprego das variáveis raça e etnia em pesquisa clínica e no estudo do diabetes melito e suas complicações crônicas</b>	10
<b>Resumo</b>	11
<b>Abstract</b>	12
<b>Introdução</b>	13
<b>Definição de e raça e etnia</b>	14
A origem do termo “raça”	14
Definindo “raça”	15
Definindo “etnia”	15
O sistema classificatório brasileiro	16
O sistema classificatório internacional	16
<b>Quais os termos que devem ser aplicados na prática em pesquisa clínica?</b>	17
Limitações dessas definições	17
<b>Uso de raça e etnia em pesquisa biomédica</b>	18
Por que não classificar o indivíduo?	18
Por que classificar o indivíduo?	19
<b>Definição de raça/etnia em pesquisa biomédica:</b>	
<b>auto-definição ou marcadores genéticos?</b>	20
auto-definição	20
marcadores genéticos	20

<b>Impacto da variabilidade genética sobre as doenças entre grupos raciais ou étnicos</b>	22
<b>O uso de raça/etnia na pesquisa do diabetes melito</b>	23
Prevalência de diabetes melito de acordo com raça/etnia	24
Controle glicêmico de acordo com raça/etnia	25
<b>Complicações crônicas do diabetes melito</b>	26
Complicações macrovasculares	26
Doença arterial coronariana	26
Doença vascular periférica	28
Acidente vascular cerebral	30
Complicações microvasculares	31
Retinopatia diabética	31
Neuropatia diabética	32
Nefropatia diabética	33
<b>Conclusão</b>	34
<b>Referências Bibliográficas</b>	35
<b>Tabelas</b>	43
<b>Figura</b>	48
<b>Objetivo</b>	50
<b>Artigo 2: High prevalence of macrovascular and severe microvascular disease among black patients with type 2 diabetes mellitus</b>	51
Abstract	52
Introduction	53
Research Design and Methods	54

Patients	54
Laboratory measurements	55
Statistical Analysis	56
<b>Results</b>	57
Patients description	57
Macrovascular disease	58
Microvascular disease	58
Multivariate analysis	58
<b>Discussion</b>	59
<b>References</b>	63
<b>Tables</b>	68
<b>Considerações finais</b>	71
<b>Anexos</b>	72

## **Lista de Abreviaturas**

AVC = acidente vascular cerebral

DAC = doença arterial coronariana

DCV = doença cardiovascular

DM = diabete melito

DSN = Diabetic sensory neuropathy

DVP = Doença vascular periférica

HAS = Hipertensão arterial sistêmica

HERS = Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MRFIT = Multiple Risk Factor Interventional Trial

NHANES= National Health and Nutrition Examination Survey

RD = Retinopatia diabética

RDP = Retinopatia diabética proliferativa

RDNP = Retinopatia diabética não proliferativa

RC = Razão de chances

RR = Risco relativo

ND = Nefropatia diabética

NSMD = Neuropatia diabética sensório-motora distal

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study



## Resumo

Fatores genéticos e ambientais são apontados como fatores causais para explicar as diferenças no desenvolvimento de problemas de saúde entre grupos étnicos. O conceito de raça/etnia é definido, assim como as indicações de seu uso. Diabetes melito (DM) como um estado de doença com uma marcada variabilidade étnico-racial é utilizado como exemplo de análise. Através de estudo transversal avaliou-se a prevalência das complicações vasculares em uma amostra de pacientes com DM tipo 2. Um total de 864 pacientes, incluindo 656 brancos, 104 mulatos e 104 pretos, classificados por auto-definição, foram avaliados através de protocolo padrão para doença arterial coronariana (DAC), doença vascular periférica (DVP), acidente vascular cerebral (AVC), retinopatia diabética (RD), nefropatia diabética (ND) e neuropatia diabética sensório-motora distal (NSMD). Pacientes brancos e mulatos eram mais velhos que os pacientes pretos ( $61,0 \pm 9,3$  vs.  $60,1 \pm 10,3$  vs.  $56,0 \pm 10,3$  anos;  $P < 0,001$ ), embora o tempo de duração do DM fosse semelhante entre os grupos ( $14,8 \pm 8,2$  vs.  $14,2 \pm 6,7$  vs.  $13,3 \pm 7,0$  anos;  $P = 0,169$ ). Parâmetros antropométricos (índice de massa corporal e medida da cintura), prevalência de síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, níveis de hemoglobina glicada, também foram similares entre os grupos. Em relação às complicações crônicas do DM, brancos, mulatos e pretos apresentaram-se com uma prevalência similar de DVP, AVC e NSMD. Mulatos e pretos, quando comparados com brancos, apresentaram uma maior prevalência de DAC (45,4% vs. 60,4% vs. 39,2% ;  $P=0,004$ ). As prevalências de microalbuminúria (22,4%, 21,2 e 22,1%;  $P= 0,906$ ) e macroalbuminúria (16,2%, 19,2% and 13,5%;  $P= 0,915$ ) foram similares entre os grupos. Doença renal avançada (diálise) (9% vs. 8,7% vs. 18,3%;

P=0,012) e RDP (21,5% vs. 15,4% vs. 34,6%; P=0,005) foram mais frequentes em pretos. Estas diferenças se mantiveram após ajustes para possíveis fatores de confusão.

Concluindo, em pacientes com DM tipo 2 com o mesmo tipo de assistência médica, controle pressórico e metabólico, foi observada uma prevalência maior de DAC, RDP e doença renal avançada em pacientes pretos. Os mecanismos pelos quais estas diferenças ocorrem não são claros e componentes genéticos e/ou ambientais devem ser melhor explorados. Entretanto, até que este melhor entendimento seja disponível, uma abordagem mais agressiva na avaliação e manejo dos fatores de risco para as complicações do DM nos indivíduos pretos deve ser pensada.

## **Artigo 1**

**O emprego das variáveis raça e etnia em pesquisa clínica e no estudo do diabetes melito e suas complicações crônicas**

**The application of race and ethnicity as variables in clinical research and in the study of diabetes mellitus and its complications**

## **Resumo**

Recentemente, uma série de evidências sugerem que raça e etnia podem apresentar um papel importante como variáveis em pesquisa biomédica. Hereditariedade genética e diferenças ambientais ou comportamentais entre grupos étnicos são apontadas como os fatores causais definitivos detectados para explicar as diferenças no desenvolvimento de problemas de saúde. Diferenças entre grupos étnicos na qualidade de cuidados e resposta terapêutica têm sido demonstradas. Diabetes melito (DM) serve como um excelente modelo para estudar a influência da raça/etnia como variáveis utilizadas como fator de risco. A importância do emprego de raça/etnia como variáveis no estudo do DM e de suas complicações é significativa. Nessa revisão, o conceito de raça/etnia e sua indicação de uso são definidos. DM como um estado de doença com uma marcada variabilidade étnico-racial é utilizado, explorando as diferenças nas taxas de doença e de suas complicações entre diferentes grupos étnicos, com ênfase na variabilidade achada entre pretos e brancos. A definição de um fator genético ou não genético como a causa para essas diferenças encontradas deveria ser adequadamente estudada com o propósito de se definir estratégias para a prevenção de complicações e para a melhora da qualidade de vida do paciente com diabetes.

**Descritores: diabetes melito, raça, etnias, complicações**

## **Abstract**

A growing body of evidence recently suggests that variables such as race and ethnicity could be important as variables in biomedical research. Genetic heritability and environmental or behavioral discrepancies between ethnic groups are pointed out as the definitive causative factors detected to explain the differences on the development of health problems. Differences among ethnic groups in quality of care and responses to pharmacotherapy have been demonstrated. Diabetes mellitus (DM) serve as an excellent example to study the influence of race/ethnicity as variables utilized as risk factors. The importance of the employment of race/ethnicity as variables in the study of DM and its complications is significant. In this review, the concept of race/ethnicity and their indication of use are defined. DM as a disease state with marked demonstrable racial/ethnic variability is used, exploring the differences of rates of the disease and its complications between different ethnics groups, with emphasis on black-white variability found. The definition of a genetic or non-genetic factor as the cause for the differences found should be adequately studied in order to define strategies for prevention of complications and for improvement of quality of life of the diabetic patient.

**Keywords: Diabetes mellitus; Ethnic; Race; Complications**

## **Introdução**

O emprego dos termos raça e etnia têm sido utilizados como variáveis estatísticas e epidemiológicas em uma série de pesquisas na área de saúde. Entretanto, esse tema tem sido foco de intenso debate. Experiências prévias da história da humanidade de racismo, discriminação e eugenia, além da contínua disparidade de acesso e qualidade de cuidados torna esse um ponto sensível de discussão (1; 2). Existe uma intensa preocupação quanto ao mau uso dessas informações em pesquisa médica (3). Preocupação essa em relação aos riscos sociológicos associados à estigmatização preferentemente às semelhanças e perfis raciais na escolha de tratamento (1-3).

É recomendado que estudos científicos não utilizem raça/etnia como variáveis epidemiológicas, a não ser que haja prova de base sociológica, biológica ou científica que possa justificar o seu uso (3). Entretanto, mesmo sem essas bases científicas, as pesquisas epidemiológicas nessa área têm demonstrado uma longa história de utilidade (1). O uso dessas variáveis facilita a identificação de subgrupos com risco elevado de doenças, diferencia níveis de fatores de risco, detecta disparidades na qualidade e acesso ao sistema de saúde e aponta para potenciais diferenças de resposta a um determinado fármaco (1). Além disso, a análise destas variáveis pode fornecer importantes pistas sobre o papel dos genes e do ambiente nos mecanismos de desenvolvimento de uma doença (1).

Em uma quantidade significativa de doenças complexas, crônicas e prevalentes, como o diabetes melito (DM), o papel da raça/etnia tem sido estudado (4). Em sendo o DM, por si só, um fator de risco para morte por doença cardiovascular (DCV) e por doença renal (4), uma série de outros fatores mais prevalentes no DM tem sido associados a este aumento de mortalidade. Entre estes, pode se destacar a proteinúria, a hipertensão arterial

sistêmica (HAS), a dislipidemia e a obesidade (1; 4). Estudos em pacientes com DM tipo 2 têm tentado identificar se estas complicações estão associadas a algum grupo étnico específico (5).

Nessa revisão, o conceito de raça e etnia é discutido. As limitações do seu uso e as formas de se utilizar esses conceitos em pesquisa clínica são abordadas. Exemplos do uso destes conceitos em doenças, com ênfase nas complicações crônicas do DM, são apresentados.

## **Definição de Raça e Etnia**

### **A origem do termo “raça”**

Von Linne, um taxonomista e botânico sueco foi o primeiro a inserir seres humanos em uma taxonomia de animais, em seu *Systema Naturae* em 1758 (2). Ele dividiu os humanos em quatro grandes categorias baseado em características “físicas e psicológicas”: Europeus, que seriam “justos, gentis, inventivos e governados por leis”; Americanos que seriam “obstinados, regulados por costumes”; Asiáticos, que seriam severos, fuliginosos, insolentes, avarentos e influenciados por opiniões”, e Africanos, que seriam “pretos, astutos, indolentes, negligentes e governados por idéias extravagantes ou fantasias”. Blumenbach, um antropologista alemão e anatomista, primeiramente usou a palavra “raça” em 1775 para classificar humanos em cinco divisões: Caucasianos, Mongolianos, Etfopes, Americanos e Malaios (2). Blumenbach também rotulou o termo “Caucasianos” porque ele acreditava que a região do Cáucaso, na Ásia Menor, produzia “a mais bonita raça de homens”. Ambos, Von Linne e Blumenbach, afirmavam que os

seres humanos eram uma única espécie, e, o último, ressaltou a natureza arbitrária de suas categorias propostas (2).

### **Definindo “Raça”**

Raça significa uma das divisões do ser humano que se diferencia por características físicas e fenotípicas (6; 7) como a cor da pele, os contornos faciais, a cor e o tipo de cabelo. Esses conceitos são utilizados como uma tentativa de categorizar grupos de pessoas em subgrupos genéticos bem definidos (8; 9). Esta definição é um dos principais focos de discórdia a respeito do assunto (2). Como exemplo, os cidadãos de Papua, Nova Guiné, embora sejam fenotipicamente pretos, são geneticamente mais semelhantes aos indivíduos asiáticos do que aos indivíduos pretos “africanos” (9).

### **Definindo “Etnia”**

Etnia é um conceito social que não apresenta uma definição clara e precisa. Pode significar um grupo de pessoas que compartilham a mesma origem geográfica, social ou de ascendentes (6; 9). Também pode ser definida por um grupo de pessoas que compartilham a mesma cultura, mantidas durante gerações e que levam a um senso de auto-identidade do grupo, compartilhando uma linguagem comum ou tradição religiosa (2; 7). Entretanto, vale ressaltar que não deve ser confundida com nacionalidade ou com grupos migratórios (6). Além disso, em um grupo étnico definido, pode haver uma ampla diversidade e variabilidade nas características individuais ou diversos subgrupos, tornando limitada a definição étnica de uma população. Como exemplo é possível citar os nativos americanos, constituídos por centenas de grupos com diferentes culturas, línguas, dietas e riscos para doenças (2).



### **O sistema classificatório brasileiro**

O primeiro censo oficial brasileiro foi realizado em 1872, quando os termos branco, pardo, preto foram utilizados. Um quarto termo, caboclo, definia o grupo dos indígenas. Em relação à população escrava as únicas categorias aplicáveis eram preto e parda. Esses termos também podiam ser utilizados para classificar pessoas livres ou libertas da escravidão. No segundo censo brasileiro, o de 1890, o termo pardo foi substituído por mestiço (10). Os censos subsequentes ignoraram a raça até 1940, quando a cor da população voltou a ser coletada quase segundo as mesmas categorias do censo de 1872 (10). Mestiços voltaram a ser classificados como pardos e, em razão do fluxo de imigração asiática, foi criada a categoria amarela. Não havia uma categoria específica para indígenas. No censo de 1970 não houve modificações quanto à classificação. No entanto, no censo de 1991, com a inclusão da categoria indígena, a classificação passou a ser de “cor ou raça”, não havendo mais modificações desde então (10). Desta forma, no momento atual no Brasil, oficialmente, temos a seguinte definição de cores e raça: branco, pardo, preto, amarelo e indígena.

### **O sistema classificatório internacional**

Não existe uma classificação internacional para raça ou para etnia. Essa classificação varia de acordo com os aspectos históricos de cada país ou região (10). Assim, em pesquisas internacionais adota-se a categoria local empregada pelo órgão oficial de estatística do país (10). O banco de dados internacionais sobre população do “*U.S. Census Bureau*” dos Estados Unidos possui informações desse tipo para 92 países

(10). Em um detalhamento das classificações em 13 desses países apenas dois além do Brasil utilizam a raça de seus habitantes, Estados Unidos e Canadá (10). Porém, nestes o quesito é complementado por considerações sobre a origem étnica sem equivalentes diretos nas pesquisas brasileiras (10). Entre os 92 países estudados nesse levantamento, apenas 20, incluindo o Brasil, têm uma categoria para mestiços (10). Desses, apenas o Brasil, a Colômbia e a Venezuela, por apresentarem uma quantidade significativa de indivíduos que se enquadram nessa categoria, apresentam uma preocupação específica para esse grupo racial (10).

### **Quais os termos que devem ser aplicados na prática em pesquisa clínica?**

No Brasil, a classificação utilizada pelo IBGE é de cor (branco, pardo, preto e amarelo) e raça (indígena) (10). Os termos mulato e mestiço podem ser utilizados como equivalentes ao termo pardo. Esses termos são conhecidos e populares, sendo de fácil acesso em inquiridos na grande maioria dos segmentos de nossa sociedade. Desta forma, podem-se utilizar os três em pesquisa ao se realizar o inquérito individual, com a união posterior dos três termos em um grupo, denominado “pardos” (10). O termo “negro” e o termo “moreno” muitas vezes são utilizados por entrevistados. É provável que o termo “negro” seja mais compatível com a cor preta. O termo “moreno” pode significar qualquer uma das categorias e deve ser evitado no momento de elaboração do questionário. É importante ressaltar, como detalhado anteriormente, que o uso de cor, raça e etnia em pesquisa deve ser realizado apenas se demonstrado apresentar uma base social ou biológica que fundamente o raciocínio classificatório para a situação específica.

### **Limitações dessas definições**

O conceito de etnia é mais amplo do que o de raça, pois não leva apenas em consideração um conceito biológico, implicando que os grupos podem se diferenciar sob o ponto de vista biológico e cultural também (8). Na prática, a diferenciação entre essas definições é seguidamente pouco clara, levando muitos pesquisadores a uni-las em um conceito único de raça/etnia ou “ethnorace” (8). Conseqüentemente, é difícil atingir-se reprodutividade na classificação de raça/etnia em diferentes estudos.

### **Uso de raça e etnia em pesquisa biomédica**

#### **Por que não classificar o indivíduo?**

Alguns cientistas acreditam que existem evidências insuficientes sobre o papel da raça/etnia como agente biológico ou genético significativo. Os defensores dessa idéia promovem a ignorância desses aspectos em pesquisa biomédica, preconizando uma abordagem racial neutra (1). A abordagem racial neutra se apoiaria em 3 justificativas:

1. Raça/etnia seriam definições estritamente sociais e de difícil mensuração/reprodução para ter valor em saúde pública (1; 11).
2. Raça/etnia não seriam definições biológicas, porque existe mais variação genética intra-individual dentro de uma raça do que entre as raças (1; 2).
3. O conceito de etnia é variável, podendo até ser confundido com raça em alguns estudos. Em outras situações, pode ser definido como pessoas que tem a mesma origem ancestral (ex: origem espanhola ou européia) ou grupo que fala a mesma língua, ou que partilha dos mesmos pensamentos e padrão sociocultural (1; 3). Muitos dos estudos que avaliam o papel desses fatores estão na verdade avaliando outras características da população como educação e nível econômico (3), como demonstrado nos estudos epidemiológicos avaliando a influência da raça/etnia no DM (5; 12).

Uma vez que não seja clara a utilidade destas definições, alguns aspectos éticos devem ser levantados. Neste sentido, a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde enfatiza o uso de “procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico-financeiro” (13).

### **Por que classificar o indivíduo?**

Os defensores do uso de raça/etnia em pesquisa biomédica o justificam por dois motivos. Primeiro, mesmo que os indivíduos sejam genotipicamente quase idênticos, o décimo de 1% de diferença de 3 bilhões de letras do genoma é responsável pela transcrição de 3 milhões de seqüências diferentes (1). Estima-se que existam 15 milhões de polimorfismos no genoma humano (14). A modificação de apenas um par de bases é suficiente para causar um risco aumentado de doenças bem definidas como fibrose cística ou anemia falciforme (1) ou doenças altamente prevalentes, como doença de Alzheimer (1; 14). Segundo, mesmo que seja discutível o papel biológico da raça/etnia na gênese de doenças, a utilização destes conceitos identifica grupos de maior ou menor risco para várias doenças. Se não pelo papel na causa das mesmas, pela identificação de outros fatores de maior dificuldade de mensuração: como fatores sócio-econômicos, religiosos ou culturais. Por exemplo, mesmo que não seja exclusivo de uma raça preta, e que não exista uma base molecular, é útil na prática médica, pensar na anemia falciforme em indivíduos pretos com anemia. Da mesma forma, lembrar da febre familiar mediterrânea ou talassemia em descendentes de europeus do mediterrâneo (2; 9).

## **Definição de raça/etnia em pesquisa biomédica: auto-definição ou marcadores genéticos?**

### **Auto-definição**

A maioria dos pesquisadores utilizam a auto-definição de raça/etnia como a medida mais valiosa para estudos epidemiológicos. Uma auto-definição de ancestralidade correlaciona-se muito bem com grupos genéticos bem definidos, não sendo tão boa em grupos mistos (14). Como exemplo, um estudo conduzido em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, comparou a raça auto-definida em indivíduos do sexo feminino e uma classificação da raça baseado na cor da pele, tipo do cabelo, forma dos lábios, do nariz e posição da mandíbula realizada por observadores treinados (7). As participantes foram classificadas em brancas, pretas ou mistas. Observou-se uma alta concordância entre a cor da pele observada e a auto-classificada para brancas (95%) e para pretas (90%). Entretanto, os indivíduos classificados como de cor mista tiveram uma concordância média de somente 55%. Nesta avaliação, a presença de dois ou mais ancestrais de origem africana (ex: mãe e avô materno) também diferenciou de forma adequada à cor da pele auto-definida em brancas ou pretas, não ocorrendo o mesmo para uma cor da pele intermediária.

### **Marcadores genéticos**

Por outro lado, existe uma crescente fundamentação em se utilizar marcadores genéticos específicos para definição dos grupos étnicos. A utilização desse tipo de abordagem mais objetiva e quantificável evitaria o erro causado pela auto-classificação de raça/etnia, que força a determinação de populações com graus intermediários de

raça/etnia num grupo ou em outro e é influenciado por aspectos culturais adquiridos pelo indivíduo ao longo da vida (1). Como explicado por Caldwell e Popenoe: “o que é preto para alguém nos Estados Unidos pode ser branco para um brasileiro” (9). Isto também diminuiria o viés de auto-definição causado por possível preconceito. No censo norte-americano de 2000, 7 milhões de pessoas definiram-se como integrantes de mais de uma raça. Oitocentas mil pessoas definiram-se como branca e preta ao mesmo tempo (11). Pelos dados do censo 2000 do IBGE, no estado do Rio Grande do Sul, 86,1% da população urbana se auto-define como brancos, 5,5% se auto-define como pretos, enquanto 7,6% se auto-define como pardos (15).

Entretanto, a utilização de marcadores genéticos em vez da auto-definição de raça/etnia não é prática para o uso em grandes estudos epidemiológicos (1). Grandes amostras são necessárias para que se consiga poder de análise estatística em grupos de baixa frequência alélica. Além disso, toda a amostra teria que ser genotipada para o estabelecimento de diferenças e posterior estratificação em grupos de acordo com as diferenças encontradas (1).

Se a variação no comportamento de uma doença é causada por práticas culturais, então a auto-definição de raça/etnia poderá ser um melhor ajustador do que os marcadores genéticos (1). Por outro lado, a utilização de marcadores moleculares para definição de raça/etnia não é influenciada, teoricamente, por variáveis sociais, culturais, comportamentais (1; 11; 16). Este pode ser um aspecto positivo quando existe o interesse de se isolar o aspecto genético dos demais.

Por fim, um estudo (figura 1) avaliou se o grau de diferenciação entre as características físicas do brasileiro era preditivo de ancestralidade africana através de marcadores moleculares. Uma combinação de dez polimorfismos gerava um índice de

ancestralidade africana. Não foi possível diferenciar indivíduos brancos da região sul do Brasil com indivíduos pardos e pretos de uma comunidade do sudeste brasileiro. Entretanto, os indivíduos brancos do sul eram diferentes de um grupo de indivíduos de origem africana da Ilha de São Tomé, no oeste africano (17).

### **Impacto da variabilidade genética sobre as doenças entre grupos raciais ou étnicos**

É estimado que 85% de todas as possibilidades de variabilidade de genética humana ocorre entre duas pessoas do mesmo grupo étnico, 8% entre tribos e nações e 7% entre as raças denominadas maiores (2; 9). Somente 0,012% da variabilidade entre humanos no material genético total pode ser atribuída a diferenças raciais, embora muitas doenças sejam ligadas sem prova a essa pequena quantidade de diversidade (2; 9).

Entretanto, para doenças mendelianas, a base étnica ou racial pode ser considerada importante em alguns casos. Mutações com uma prevalência menor que 2% são usualmente específicas de algum grupo étnico (14). Numerosas mutações com essa prevalência apenas ocorrem em grupos específicos, como em judeus Ashkenazi, canadenses de origem francesa ou ciganos europeus. Essas populações descendem de um número relativamente pequeno de ancestrais e permaneceram fechadas em uma proporção significativa de sua história (14).

Alelos mutantes com uma frequência de 2 a 20% são tipicamente prevalentes em grupos raciais exclusivos. Por exemplo, a hemocromatose é associada com um alelo mutante encontrado em todos os grupos de europeus, com uma frequência maior ainda (8 a 10%) nos nórdicos, mas é virtualmente ausente em grupos que não são da raça branca (14).

Doenças como o DM, que são provavelmente causadas pela interação de múltiplos genes e fatores ambientais, são mais complexas quanto ao estudo da contribuição genética e dos fatores ambientais. Essas doenças são ainda pouco compreendidas sob esse ponto de vista, mas os poucos exemplos que existem sugerem contribuição importante de raça/etnia (14).

Mesmo quando um alelo que causa uma doença é prevalente em todas as raças/etnias, o estudo de diferentes grupos pode ser útil (16). Um exemplo de um gene que afeta uma doença complexa é o gene que codifica a apolipoproteína E (apoE). Um indivíduo que apresenta a variante apoE $\epsilon_4$  apresenta um risco aumentado de desenvolver a doença de Alzheimer. Embora esta variante seja prevalente em todas as populações, indo de 9% na população japonesa a 14% em caucasianos e 19% em pretos americanos, uma meta-análise recente demonstrou um risco diferente para desenvolvimento da doença de Alzheimer entre as diferentes raças/etnias. Homozigotos para o alelo  $\epsilon_4$  apresentam 33 vezes mais chance de doença de Alzheimer na população japonesa, 15 vezes em caucasóides e apenas 6 vezes em pretos americanos (14). Embora essa diferença de risco não seja entendida, esta variabilidade sugere que exista um fator genético ou ambiental modificador da expressão destas variantes gênicas (14).

### **O uso de raça/etnia na pesquisa do diabetes melito**

Poucos estudos de doença demonstram variação étnica/racial tão marcada como o DM (8). Durante o ano de 2002, a revista *Diabetes Care*, fez referência às palavras raça/etnia (incluindo as palavras “raça”, “etnia”, “etnicidade”, “étnico” no título ou resumo) em 6% dos artigos publicados (18).



### **Prevalência de DM de acordo com a raça/etnia**

Entre os brancos americanos com idade acima de 20 anos, a prevalência de DM é de 8,4%. Em pretos é de 11,4% e hispânicos/latinos americanos é de 10,4%. Entre os índios nativos americanos e do Alasca, 14,9% são afetados pelo DM (19). Da mesma forma, estima-se que o DM afeta aproximadamente 7% da população australiana enquanto este número chega a quase 30% em algumas comunidades aborígenes (20). Entretanto, estas diferenças não estão presentes no Brasil. No “censo do Diabetes”, realizado em 1988, a prevalência de DM foi semelhante entre os indivíduos que se auto-definiram como brancos (7,7%) e não brancos (7,31%) (21).

Fica claro que estas diferenças na prevalência de DM, em vários grupos étnicos, podem ter origem em um componente genético, entretanto aspectos socioeconômicos e culturais também estão presentes. Em um levantamento realizado no estado da Califórnia, Estados Unidos da América, as mulheres latinas e afro-americanas com mais de 55 anos apresentaram uma prevalência significativamente maior de DM quando comparadas com uma população branca da mesma idade (22). A mortalidade por DM (por 100.000 pessoas/ano) no mesmo estado foi de 59,9 para latinos e 97,6 para afro-americanos, comparado com 37,9 para brancos não hispânicos (23). Novamente, esta observação reforça a questão: seriam as diferenças encontradas decorrentes de algum fator genético relacionado às diferentes raças/etnias, ou seriam simplesmente diferenças causadas pelo menor nível cultural e educacional, ou por um menor acesso ao sistema de saúde e de qualidade de atendimento realizadas nessas populações? Brancati et al. demonstraram, em um estudo populacional em três comunidades americanas, que indivíduos pretos apresentavam uma maior prevalência de DM do que indivíduos brancos (24). Em um outro estudo, o mesmo autor demonstrou que mulheres e homens

pretos são, respectivamente, 1,5 e 2 vezes mais predispostos ao desenvolvimento do DM do que brancos do mesmo sexo (25). Diferenças raciais em potenciais fatores de risco modificáveis, particularmente adiposidade, explica 47,8% do excesso de risco em mulheres pretas, mas é apenas um pequeno contribuinte do excesso de risco em homens pretos (24). O pior padrão sócio econômico dos indivíduos pretos relacionava-se com a presença de DM. Entretanto, essa diferença não foi capaz de explicar completamente as diferenças encontradas.

### **Controle glicêmico de acordo com a raça/etnia**

Levantamentos populacionais como o *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* apresentam disparidades do controle glicêmico entre diferentes etnias (26; 27), independente de diferenças comportamentais ou ambientais entre os grupos. Gower et al., ao utilizar marcadores genéticos de ancestralidade africana e um escore de padrão socioeconômico em crianças brancas e pretas, demonstrou que crianças que apresentavam maiores índices de ancestralidade africana e escore socioeconômico baixo apresentavam uma menor capacidade de produção de insulina e maiores índices de resistência à ação da insulina. A definição da cor pela criança diferenciou de forma adequada o grau de ancestralidade africana entre brancos e pretos, com exceção de um caso. Esses resultados sugerem que exista uma contribuição genética importante de raça/etnia para o controle glicêmico, independente de fatores ambientais, nesse caso, nível socioeconômico (28). Por outro lado, medidas de intervenção que permitam um acesso adequado do paciente aos meios para atingir um bom controle glicêmico e metabólico demonstram uma resposta de tratamento semelhante, independente da raça ou etnia (22; 29).

## **Complicações crônicas do diabetes melito**

A seguir serão apresentados os dados referentes à distribuição de complicações micro e macrovasculares em diferentes estudos que tiveram como objetivo avaliar raça/etnia como possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento dessas complicações no DM.

### **Complicações macrovasculares**

#### **Doença Arterial Coronariana**

Apesar de vários estudos demonstrarem que indivíduos pretos apresentam níveis pressóricos mais elevados do que indivíduos brancos (30), alguns dados demonstravam um maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) e um menor risco de doença arterial coronariana (DAC) em indivíduos pretos do que em indivíduos brancos. Essa discrepância de risco para AVC e DAC apesar da maior suscetibilidade para eventos cardiovasculares que se esperaria em indivíduos pretos por serem mais hipertensos foi denominada de paradoxo cardiovascular (30). Dados epidemiológicos do condado de Evans, Estados Unidos, demonstraram que a mortalidade por DAC era maior em jovens pretos e menor nos indivíduos pretos com idade mais avançada (30). Essa diferença nas incidências de DAC de acordo com a idade poderia explicar este paradoxo, uma vez que indivíduos mais idosos foram incluídos em estudos de longa duração. Nesta faixa etária, os indivíduos pretos suscetíveis já haveriam sofrido seu evento isquêmico. Ou seja, a menor distribuição de DAC em pretos seria resultado da avaliação de indivíduos pretos mais idosos e assim em menor risco para o desenvolvimento da DAC.

Da mesma forma, em uma amostra de 4609 pacientes diabéticos (tabela 1) do *Multiple Risk Factor Interventional Trial* (MRFIT), o risco de morte por DAC foi

menor entre pacientes pretos do que pacientes brancos, apesar do risco de morte total ter sido similar (12). Em um estudo de coorte longitudinal conduzido em 429.918 pacientes identificados como sendo portadores de DM tipo 1 e tipo 2 em acompanhamento em hospitais de veteranos de guerra americanos, pretos apresentaram um menor risco de DCV e menor mortalidade (12). Apesar da definição de raça ter sido realizada pelos examinadores, o estudo demonstra diferenças na prevalência de complicações micro e macrovasculares em uma população de pacientes com DM que utilizava o mesmo sistema de saúde, com uma possível redução nas diferenças na qualidade de atendimento aos pacientes e de educação entre os diferentes grupos étnicos estudados. No *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (31) e no *Kaiser Permanente Medical Care Programme* (18) a incidência de DAC foi menor em pacientes pretos. Diferentemente, a incidência de DAC do estudo *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) (32) foi significativamente maior em mulheres pretas, mesmo quando ajustado para variáveis comportamentais e ambientais, uso de medicamentos e fatores de risco tradicionais para DCV (32). Portanto, os dados referentes à DAC, embora conflitantes, permitem afirmar que existam diferenças na distribuição dessa complicação entre diferentes raças/etnias. Ainda não é possível determinar qual grupo é mais suscetível. Nos estudos prospectivos, como o UKPDS, o MRFIT e o HERS, o ajuste para variáveis comportamentais, culturais e para uso de medicações que os pacientes utilizaram ao longo dos estudos sugere que um componente biológico esteja envolvido na diferente incidência de DAC entre as diferentes etnias. O uso de distintos grupos de pacientes, como mulheres pós menopáusicas com DCV no HERS ou a avaliação inicial de pacientes do sexo

masculino no MRFIT, onde foram incluídos apenas pacientes sofrendo intervenção farmacológica justificada, até certo ponto, a discrepância dos achados encontrados.

### **Doença Vascular Periférica**

Poucos estudos (tabela 2) avaliaram o papel da raça/etnia e sua relação com a presença de DVP (33; 34). A maioria dos estudos utilizou como desfecho fatores de risco para amputação de membros inferiores (9; 18; 35-39)

No *Seattle Diabetic Foot Study*, um estudo longitudinal com 776 pacientes e duração média de 3,3 anos, não se observaram diferenças na incidência de amputação entre brancos e pretos (37). Entretanto, poucos pacientes pretos foram incluídos e o número de amputações foi reduzido para se realizar uma análise adequada desse desfecho (37). Quando é realizada uma análise de raça/etnia e risco de amputação como objetivo primário, evidenciou-se que o acesso e assistência à saúde e o ajuste para variáveis sociais e econômicas têm um papel significativo, sendo encontradas diferenças para o risco de amputação ou DVP entre brancos e pretos com DM (18; 36; 38-40).

Sendo assim, em uma análise prospectiva de 21 anos do NHANES, com 14407 pacientes, 2240 com DM, ocorreram 158 amputações, sendo o risco 2,14 vezes maior em pacientes pretos. Entretanto, após o ajuste para idade, educação, tabagismo e hipertensão, esse risco reduz-se para 1,49 (IC 95% 0,95-2,34) tornando-se não significativo (40). Em um estudo de casos e de controles, onde pacientes pretos constituíram 25% da amostra, também não foram demonstradas diferenças para a chance de amputação em uma população com o mesmo tipo de assistência de saúde (36). Entretanto, este último estudo foi realizado através de revisão de banco de dados que pode resultar em uma classificação inadequada de pacientes em relação à presença de DM. Em três estudos em

que os pacientes recebem o mesmo tipo de assistência à saúde, o número de amputações é semelhante entre brancos e pretos (18; 34-36). Em uma análise do *Kaiser Permanente Medical Care Programme*, Karter et al. analisaram 62432 pacientes com DM e o risco de amputação não foi diferente entre brancos e pretos (RR 0,89; IC 95% 0,69-1,08; P=0,16) (18; 36). Leggetter et al. avaliaram o risco de amputação em uma população assistida por quatro hospitais com unidades especializadas em DM, em Londres. Nesse estudo, os autores demonstraram através da análise de incidência, entre pacientes com DM tipo 2 pretos, um risco de amputação de 0,67 (0,3-1,4; P= 0,2) quando comparados a pacientes brancos (35). No mesmo estudo, uma análise do grupo sem DM também não demonstrou diferenças (P=0,5) para pretos (n=129) e brancos (n=221) na frequência de DVP (26). Da mesma forma, no estudo UKPDS, a incidência de DVP após um período de 6 anos de seguimento foi semelhante entre as diferentes etnias (34). Por outro lado, em uma análise conduzida durante o ano de 1991 no estado da Califórnia, Estados Unidos, indica um maior risco de amputação em indivíduos pretos com DM quando comparados com indivíduos brancos (38). Também no *Cardiovascular Health Study*, uma amostra sem e com DM, 3372 indivíduos idosos sem DCV (65 anos ou mais) foram avaliados pelo índice perna braço para avaliação de DVP. Indivíduos pretos apresentaram uma maior prevalência de DVP do que indivíduos brancos (33). Finalmente, na análise dos 429918 pacientes com DM dos veteranos de guerra americanos efetuada através da análise de banco de dados, também se demonstrou uma maior prevalência de DVP em pacientes com DM pretos quando comparados com pacientes brancos (39).

Assim sendo, uma análise crítica desses estudos permite concluir que as diferenças encontradas devem-se provavelmente a uma distribuição distinta de variáveis de

confusão entre as diferentes etnias, que quando controladas, tornam o risco para DVP similar entre os diferentes grupos étnicos

### **Acidente Vascular Cerebral**

Indivíduos brancos e pretos apresentaram a mesma prevalência de acidente vascular cerebral (AVC) em uma análise de 429918 pacientes (tabela 3) com DM (39). Em pacientes não selecionados atendidos em uma instituição de atendimento para idosos com idade média de 81 anos, a prevalência de AVC isquêmico foi maior em indivíduos pretos do que em indivíduos brancos (41). Entretanto, essa análise não foi realizada com ajustes para possíveis variáveis de confusão (41). Em um estudo populacional em 2719 pacientes que apresentaram AVC em dois estados norte-americanos, pacientes com DM pretos apresentaram maiores taxas de AVC isquêmicos do que pacientes com DM brancos (42), sendo, aparentemente maior esse risco em uma faixa etária entre 35 e 55 anos. Em contrapartida, a mortalidade por AVC não foi significativamente maior entre pretos quando comparados com brancos na análise prospectiva de 4607 homens com DM do estudo MRFIT (12). Finalmente, Karter et al. (18) ao realizar a análise de pacientes com DM do *Kaiser Permanente Medical Care Program* não demonstrou existir diferenças na prevalência de AVC entre os 62432 pacientes com DM brancos e pretos analisados. Um total de 1493 pacientes sofreu um primeiro evento e o risco ajustado de pretos em relação a brancos foi de 1,04 (IC 95% 0,89-1,22, P=0,61) (18). Desta forma, é controversa a existência de um maior risco de AVC em pacientes pretos com DM. Seguidamente prospectivos com o objetivo primário de avaliar de forma mais adequada esse risco devem ser realizados.

## **Complicações Microvasculares**

### **Retinopatia Diabética**

A distribuição de retinopatia diabética (RD) entre diferentes etnias (tabela 4) pode ser influenciada por fatores de risco para o seu desenvolvimento, como por exemplo pelos níveis pressóricos mais elevados nos indivíduos pretos. No *NHANES-3*, a prevalência da RD foi 46% maior em pacientes pretos do que em pacientes brancos, embora com significância limítrofe (26,5% vs. 18,2%,  $P=0,07$ ) (43). Este achado foi mais evidente nos pacientes com tempo curto de duração do DM (<14 anos) (30,4% vs. 15,8%;  $P<0,05$ ), sugerindo que nos pacientes pretos a RD se instala precocemente. Este aumento foi às custas da RD não proliferativa moderada (9,2% vs. 5,2%), uma vez que a RD proliferativa foi semelhante nos dois grupos (43). Entretanto, após ajuste para nível educacional, idade ao diagnóstico e tempo de duração do DM, uso de insulina e agentes orais, tabagismo e pressão arterial sistólica, essa diferença na prevalência não se manteve significativa (43) (RC 0,86; IC 95%: 0,5-1,47;  $P=0,575$ ). Klein et al. avaliaram indivíduos entre 69 e 102 anos de idade e demonstraram que os indivíduos pretos apresentaram uma maior prevalência de RD (RC 2,26; IC 95% 1,01 a 5,05;  $P=0,05$ ) quando comparados com os indivíduos brancos (44). Da mesma forma, na análise de 429918 pacientes veteranos de guerra dos Estados Unidos com DM tipo 1 e tipo 2 (39), a prevalência de RD foi estatisticamente maior em pacientes pretos do que em pacientes brancos (9,6 vs. 9,2;  $P < 0,05$ ), embora com relevância clínica questionável. Finalmente, um estudo prospectivo com 105 pacientes avaliou o papel de raça/etnia para o desenvolvimento de RD, demonstrando um risco 2,96 maior (IC 95%: 1,00-8,78) para o desenvolvimento desta complicação em pacientes pretos do que em pacientes brancos (50% vs. 19%), após ajuste para hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica, tipo de



tratamento do DM e sexo (25). Portanto, um pequeno número de estudos demonstra uma maior frequência de RD em pacientes pretos, especialmente das formas mais graves (25). O ajuste para fatores de risco para RD como HAS e controle metabólico e aspectos sócio econômicos diminui de forma significativa essa diferença, embora não seja sempre capaz de explicá-la completamente. Outros estudos são necessários para completo entendimento desta associação.

### **Neuropatia Diabética**

A análise da frequência de neuropatia sensório-motora distal (NSMD) entre diferentes etnias foi muito pouco estudada, não sendo possível definir a importância das diferenças étnicas e raciais para o seu desenvolvimento. Harris et al. descreveram um efeito neutro de raça/etnia para a presença de NSMD (45). No *Kaiser Permanente Health Care Program*, em uma análise de 62432 pacientes com DM, uma análise secundária demonstrou que 32% de pacientes brancos (n=40025) e 32% dos pacientes pretos (n=8496) relatavam apresentar NSMD (18). Veves et al. analisaram questionário de avaliação específica para NSMD, escore para incapacidade pela NSMD, limiar para sensibilidade vibratória e diferenças na mobilidade articular e pressão dos pés entre pacientes pretos e brancos com DM e sem DM (46). Não houve diferenças entre brancos e pretos no escore para sintomas e incapacidade pela NSMD, e no limiar para sensibilidade vibratória. Porém, foi demonstrado que pretos com DM apresentam maior mobilidade articular e menor pressão de pé do que brancos com DM, características que poderiam proteger pretos contra ulcerações (46).

## **Nefropatia Diabética**

Fases avançadas de nefropatia diabética (ND), caracterizadas por aumento de creatinina plasmática e insuficiência renal terminal tem sido descritas como aumentada em pacientes pretos quando comparados com pacientes brancos (tabela 5) com DM tipo 2 (12; 18; 39; 45; 47-49). Segundo o *US Renal Data System*, a prevalência de doença renal terminal é aproximadamente quatro vezes maior em pacientes pretos (50). Vários fatores podem estar envolvidos e explicar esta associação. Além de níveis pressóricos mais elevados nos indivíduos pretos (47; 48), fatores comportamentais e socioeconômicos também podem ter um papel importante (47-49). O menor acesso ao sistema de saúde (47; 49), pior controle metabólico e da pressão arterial têm sido sugeridos como tendo uma participação nesta predisposição (18; 47; 49). Entretanto, contrariando estas hipóteses, mesmo em uma população que recebe o mesmo tipo de assistência médica, a incidência de doença renal terminal permanece mais elevada em pacientes pretos (18). Entretanto, estágios mais precoces de ND, como a micro- e a macroalbuminúria foram pouco estudados. Young et al., ao avaliarem exames laboratoriais de 2969 pacientes, detectaram uma maior prevalência de macroalbuminúria em pacientes diabéticos pretos quando comparados com brancos (51). E, no *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD)*, onde 933 pacientes com DM tipo 2 completaram a avaliação clínica inicial, os pacientes pretos apresentaram uma maior prevalência de micro- (34% vs. 29%) e macroalbuminúria (22% vs. 10%) do que os pacientes brancos ( $P < 0,005$ ) (52).

Em última análise, para ND avançada existe uma consistência nos achados de maior risco em pacientes pretos, quando comparados com pacientes brancos. Em relação à micro e macroalbuminúria isto não está tão bem definido.

## **Conclusão**

O uso da raça/etnia em pesquisa clínica deve ser criterioso. O uso de auto-definição parece ainda ser hoje em dia um método simples e útil a ser utilizado, embora com limitações que devem ser conhecidas. A associação de raça/etnia em pesquisa biomédica deve levar em conta possíveis variáveis de confusão que podem resultar em conclusões erradas, podendo ocasionar à estigmatização de um grupo. Mecanismos biológicos coerentes devem ser demonstrados para justificar o estabelecimento de raça/etnia como fator de risco para alguma doença, melhor prognóstico para alguma forma de tratamento ou respostas variáveis em farmacogenética. Entretanto, fica claro que raça/etnia podem ser utilizadas como marcadores de risco, sem que isto implique em um efeito genético como fator causal.

A análise de raça e da etnia como variáveis para o desenvolvimento de complicações crônicas relacionadas ao DM tem demonstrado a aplicação deste conceito como um fator de risco ou de marcador destas complicações. Um mecanismo biológico, nessa situação, não pode ser descartado. Entretanto, as disparidades econômicas e sociais entre as diferentes etnias e raças também podem estar tendo um papel relevante.

Por fim, não existem dados claros sobre estas relações na população brasileira. A confirmação da associação das complicações crônicas do DM com alguma raça/etnia em nossa população pode ajudar na identificação de grupos de risco/proteção, nos quais a instituição de medidas mais agressivas no manejo dos fatores de risco conhecidos venham a ajudar na prevenção e no tratamento destas complicações.

## Referências Bibliográficas

1. Karter AJ: Race and ethnicity: vital constructs for diabetes research. *Diabetes Care* 26:2189-2193, 2003
2. Witzig R: The medicalization of race: scientific legitimization of a flawed social construct. *Ann Intern Med* 125:675-679, 1996
3. Rivara F, Finberg L: Use of the terms race and ethnicity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 155:119, 2001
4. McGill MJ, Donnelly R, Molyneaux L, Yue DK: Ethnic differences in the prevalence of hypertension and proteinuria in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 33:173-179, 1996
5. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 125:221-232, 1996
6. Senior PA, Bhopal R: Ethnicity as a variable in epidemiological research. *BMJ* 309:327-330, 1994
7. Fuchs SC, Guimaraes SM, Sortica C, Wainberg F, Dias KO, Ughini M, Castro JA, Fuchs FD: Reliability of race assessment based on the race of the ascendants: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2:1, 2002
8. Kaufman JS, Cooper RS: Commentary: considerations for use of racial/ethnic classification in etiologic research. *Am J Epidemiol* 154:291-298, 2001

9. Caldwell SH, Popenoe R: Perceptions and misperceptions of skin color. *Ann Intern Med* 122:614-617, 1995
10. Osório RG: O Sistema classificatório de "cor ou raça" do IBGE. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Texto para discussão nº996: 20-34, 2003.
11. Schwartz RS: Racial profiling in medical research. *N Engl J Med* 344:1392-1393, 2001
12. Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD: Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 27:636-641, 1998
13. Conselho Nacional de Saúde - Resolução 196/96- III - Aspectos éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, item i in: [www.ufrgs.br/HCPA/gppg/res19696.htm#vulnerável](http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/res19696.htm#vulnerável).
14. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, Gomez SL, Tang H, Karter AJ, Mountain JL, Perez-Stable EJ, Sheppard D, Risch N: The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med* 348:1170-1175, 2003
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico: características gerais da população: Rio Grande do Sul (in Portuguese). Rio de Janeiro, Ministério do Planejamento e Orçamento: p.199, 2000.
16. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R: Race and genomics. *N Engl J Med* 348:1166-1170, 2003
17. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD: Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:177-182, 2003

18. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV: Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA* 287:2519-2527, 2002
19. Total prevalence of diabetes by race/ethnicity among people aged 20 years or older. In: National Diabetes Fact Sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2002. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
20. Australian Institute of Health and Welfare 2002. Diabetes: Australian facts 2002. AIHW Cat. No CVD 20 (Diabetes Series no 32). Canberra: AIHW, 2002: 1-149.
21. Malerbi DA, Franco LJ: Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 15:1509-1516, 1992
22. The California Medi-Cal Type 2 Diabetes Study Study Group: Closing the gap: effect of diabetes case management on glycemic control among low-income ethnic minority populations: the California Medi-Cal type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 27:95-103, 2004
23. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Ethnicity and cardiovascular disease. The incidence of myocardial infarction in white, South Asian, and Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes (U.K. Prospective Diabetes Study 32). *Diabetes Care* 21:1271-1277, 1998
24. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M: Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 283:2253-2259, 2000

25. Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A: Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:779-783, 1999
26. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:403-408, 1999
27. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21:1138-1145, 1998
28. Gower BA, Fernandez JR, Beasley TM, Shriver MD, Goran MI: Using genetic admixture to explain racial differences in insulin-related phenotypes. *Diabetes* 52:1047-1051, 2003
29. Davis TM, Cull CA, Holman RR: Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 24:1167-1174, 2001
30. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, Lackland DT, Gazes PC, Tyroler HA: Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. *N Engl J Med* 329:73-78, 1993
31. Ethnicity and cardiovascular disease. The incidence of myocardial infarction in white, South Asian, and Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes (U.K. Prospective Diabetes Study 32). *Diabetes Care* 21:1271-1277, 1998

32. Jha AK, Varosy PD, Kanaya AM, Hunninghake DB, Hlatky MA, Waters DD, Furberg CD, Shlipak MG: Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. *Circulation* 108:1089-1094, 2003
33. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 88:837-845, 1993
34. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR: UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:894-899, 2002
35. Leggetter S, Chaturvedi N, Fuller JH, Edmonds ME: Ethnicity and risk of diabetes-related lower extremity amputation: a population-based, case-control study of African Caribbeans and Europeans in the United kingdom. *Arch Intern Med* 162:73-78, 2002
36. Selby JV, Zhang D: Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes Care* 18:509-516, 1995
37. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG: Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 22:1029-1035, 1999
38. Lavery LA, Ashry HR, van Houtum W, Pugh JA, Harkless LB, Basu S: Variation in the incidence and proportion of diabetes-related amputations in minorities. *Diabetes Care* 19:48-52, 1996



39. Young BA, Maynard C, Boyko EJ: Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans. *Diabetes Care* 26:2392-2399, 2003
40. Resnick HE, Valsania P, Phillips CL: Diabetes mellitus and nontraumatic lower extremity amputation in black and white Americans: the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Arch Intern Med* 159:2470-2475, 1999
41. Aronow WS, Schoenfeld MR: Prevalence of atherothrombotic brain infarction and extracranial carotid arterial disease, and their association in elderly blacks, Hispanics and whites. *Am J Cardiol* 71:999-1000, 1993
42. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, Miller R, Ewing I, Moomaw CJ, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Broderick JP: Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 28:355-359, 2005
43. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD: Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care* 21:1230-1235, 1998
44. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, Burke GL, Hubbard LD, Boineau R: The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 86:84-90, 2002

45. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM: Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 321:1074-1079, 1989
46. Veves A, Sarnow MR, Giurini JM, Rosenblum BI, Lyons TE, Chrzan JS, Habershaw GM: Differences in joint mobility and foot pressures between black and white diabetic patients. *Diabet Med* 12:585-589, 1995
47. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, Brancati FL: A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med* 159:1777-1783, 1999
48. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ: The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors. *JAMA* 268:3079-3084, 1992
49. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Med* 155:1201-1208, 1995
50. US Renal Data System. USRDS Annual Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases, 2003.
51. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EH, Ciechanowski PS, Bush T, Oliver M, Ludman EJ, Boyko EJ: Racial and Ethnic Differences in Microalbuminuria Prevalence in a Diabetes Population: The Pathways Study. *J Am Soc Nephrol*, 2004

52. Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW: Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 25:836-844, 1995

**Tabela 1. Raça/etnia como fator de risco ajustado para doença arterial coronariana: pretos vs. brancos**

<b>Estudo (referência)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>População</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo ou Razão de Chances</b>
<b>Charleston Heart Study (30)</b>	Longitudinal	n=2181	Geral	Morte coronariana	Mulheres: RR = 0,9 (0,6-1,4) Homens: RR = 0,7 (0,5-1,0)
<b>MRFIT (12)</b>	Longitudinal	n=4609	DM (homens)	Morte coronariana	RC = 0,71 (0,53-0,95)
<b>Young et al (39)</b>	Transversal	n=429918	DM	DCV	RC = 0,51 (0,50-0,52)
<b>UKPDS 32 (23)</b>	Ensaio clínico	n=4974	DM tipo 2 (25-65 anos)	Eventos coronarianos	RR = 0,3 (0,2-0,6)
<b>Karter et al. (18)</b>	Longitudinal	n=62432	DM (≥19 anos)	Eventos coronarianos	RR = 0,56 (0,47-0,66)
<b>HERS (32)</b>	Ensaio clínico	n=2763	Menopáusicas com DAC	Eventos coronarianos	RR = 1,52 (1,1-2,1)

DM = diabetes melito, DAC= doença arterial coronariana, DCV=doença cardiovascular. RC = Razão de chances; RR = Risco relativo.

**Tabela 2. Raça/etnia como fator de risco ajustado para doença vascular periférica: pretos vs. brancos**

<b>Estudo (referência)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>População (idade)</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo ou Razão de Chances</b>
<b>Cardiovascular Health Study (33)</b>	Transversal	n= 5084	Geral (≥65 anos)	DVP	RC = 2,12 (1,31-3,44)
<b>UKPDS 59 (37)</b>	Ensaio clínico	n=3834	DM2 (25 a 65 anos)	DVP	P = 0,79
<b>Kaiser Permanente (36)</b>	Caso-controle	n = 428	DM1 e DM2	Amputação	RC = 0,84 (0,43-1,29)
<b>Lavery et al. (38)</b>	Transversal	n=8169	DM1 e DM2	Amputação	RC = 1,72
<b>Leggetter (35)</b>	Caso-controle	n=178	DM2 (50-64 anos)	Amputação	RC = 0,67 (0,32-1,40)
<b>Karter et al. (18)</b>	Longitudinal	n=62432	DM (≥19 anos)	Amputação	RR = 0,84 (0,65-1,08)
<b>Resnick et al. (40)</b>	Longitudinal	n=14407	Geral (25-74 anos)	Amputação	RR = 1,49 (0,95-2,34)

DM= diabete melito, DM1= diabete melito tipo 1, DM2= diabete melito tipo 2, DVP= doença vascular periférica. RC = Razão de chances; RR = Risco relativo.

**Tabela 3. Raça/etnia como fator de risco ajustado para acidente vascular cerebral: pretos vs. brancos**

<b>Estudo (referência)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>População</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo (RR)</b>
					<b>Razão de Chances (RC)</b>
<b>Young et al. (39)</b>	Transversal	n = 429918	DM	AVC	RC = (8,5 vs. 8,5; P=0,999)
<b>Kissela et al. (42)</b>	Transversal	n = 2719	geral	AVC isquêmico	
<b>MRFIT (12)</b>	Longitudinal	n = 4609	DM (homens)	Morte por AVC	RR = 1,31 (0,58-2,96)
<b>Karter et al. (18)</b>	Longitudinal	n = 62432	DM (≥19)	AVC	RR = 1,04 (0,89-1,22)

DM = Diabetes Melito; AVC = Acidente vascular cerebral; RC = Razão de chances; RR = Risco relativo.

**Tabela 4. Raça/etnia como fator de risco ajustado para retinopatia diabética: pretos vs. brancos**

<b>Estudo (referência)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>População</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo ou Razão de Chances</b>
<b>NHANES III (43)</b>	Transversal	n=1180	DM tipo 2 (≥ 40 anos)	RD	RC = 0,86 (0,5-1,47)
<b>Harris EL et al. (26)</b>	Longitudinal	n=105	DM tipo 2 (40-69 anos)	RD	RR = 2,96 (1,00-8,78)
<b>Cardiovascular Health Study (33)</b>	Transversal	n=296	DM (69-102 anos)	RD	RC = 2,26 (1,01-5,05)
<b>Young et al. (39)</b>	Transversal	n=429918	DM ( 64,1±11,4)	RD	RC = P<0,05

DM = diabete melito, RD = retinopatia diabética. RC = Razão de chances; RR = Risco relativo.

**Tabela 5. Raça/etnia como fator de risco para nefropatia diabética: pretos vs. brancos**

<b>Estudo (referência)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Amostra</b>	<b>População</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Risco Relativo ou Razão de Chances</b>
<b>MRFIT (12)</b>	Longitudinal	n=4609	DM (homens)	ESRD e morte por nefropatia	RC = 1,87 (1,47-2,39)
<b>Perneger (49)</b>	Caso-controle	n=1078	Geral	Doença renal terminal	RR = 5,5 (3,8-8,0)
<b>Young et al. (39)</b>	Transversal	n=429918	DM	Doença renal terminal	RC = 1,3 (1,2-1,4)
<b>Cowie et al. (45)</b>	Longitudinal	n=1331	DM	Doença renal terminal	RC = 2,39 (2,00-2,78)
<b>Brancati et al. (48)</b>	Ecológico	n=442	DM	Doença renal terminal	RR = 2,7 (1,89-3,86)
<b>Karter et al. (18)</b>	Longitudinal	n=62432	DM (≥19)	Doença renal terminal	RC = 2,03 (1,62-2,54)
<b>ARIC (47)</b>	Longitudinal	n=1434	DM2 (45-64 anos)	Queda de função renal (aumento de 0,4 mg/dl de Cr)	RC = 1,38 (0,71-2,69)
<b>ABCD Trial (52)</b>	Transversal	n=933	DM2 (40 a 74 anos)	Micro e macroalbuminúria	RC = Micro (34% vs. 29%) RC = Macro (22% vs. 10%) P<0,0001
<b>Young et al.. (51)</b>	Transversal	n=2969	DM2	Macroalbuminúria	RC = 3,32 (1,26-8,76)

DM = diabete melito DM2= diabete melito tipo 2, micro= microalbuminúria, macro= macroalbuminúria

RC = Razão de chances; RR = Risco relativo Cr = creatinina

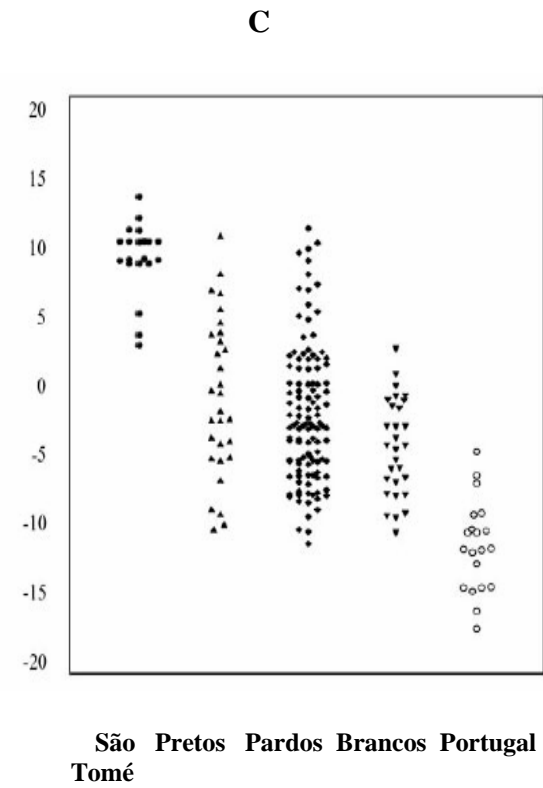
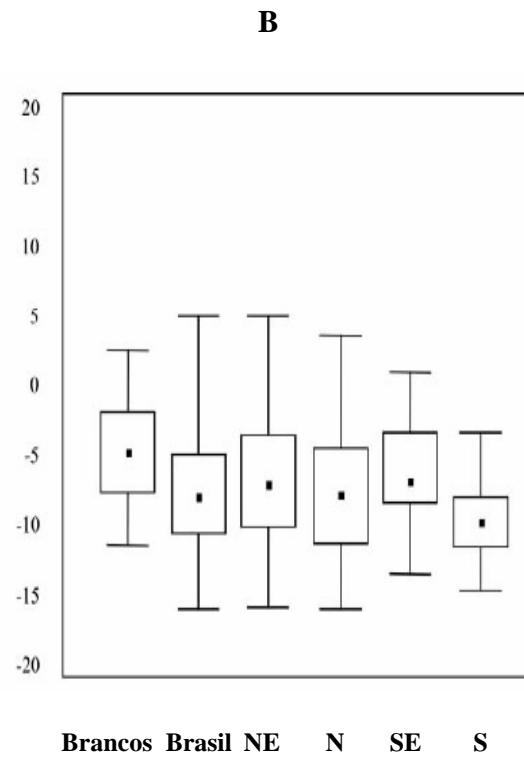
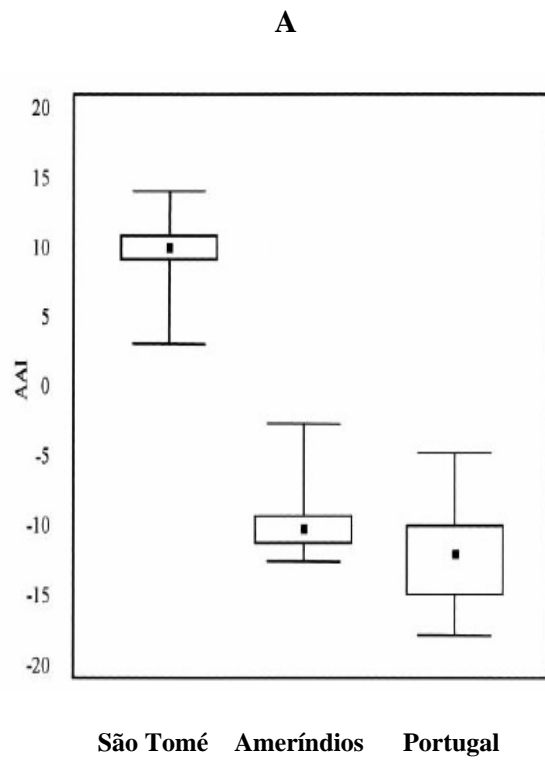


Figura 1. (Adaptada de Parra et al. com autorização)

A. Índice de ancestralidade africana (AAI) (em escala logarítmica) em amostras de africanos da ilha de São Tomé (n=20), ameríndios (n=10) e uma amostra de indivíduos do norte de Portugal (n=20). Cada grupo é representado por uma caixa cujo o topo e o limite inferior representam os quartis superior e inferior respectivamente, com um pequeno quadrado na mediana. A caixa contém a metade dos valores intermediários dos escores na distribuição. Linhas verticais fora da caixa se estendem entre a medida mais baixa e a mais alta de uma variabilidade que representa 1,5 interquartil em relação a caixa

B. Índice de ancestralidade africana (AAI) (em escala logarítmica) em amostras do Brasil (n=200) e das principais regiões do Brasil (Nordeste= NE, Norte= N, Sudeste= SE, Sul= S). Para comparação, incluem-se os dados obtidos do norte de Portugal e da amostra de brancos da área rural já representada na figura 3. Cada grupo é representada por uma caixa em cujo o topo e o limite inferior representam os quartis superior e inferior respectivamente, com um pequeno quadrado na mediana. A caixa contém a metade dos valores intermediários dos escores na distribuição. Linhas verticais fora da caixa se estendem entre a medida mais baixa e a mais alta de uma variabilidade que representa 1,5 interquartil em relação a caixa

C. Índice de ancestralidade africana (AAI) de uma área rural do interior de Minas Gerais agrupados de acordo com o seu fenótipo (30 pretos, 114 pardos, 29 brancos), assim como de duas das populações parentais brasileiras (20 africanos de São Tomé e 20 europeus do norte de Portugal). Cada símbolo representa o índice de ancestralidade africana (em escala logarítmica) de um indivíduo.



## **Objetivo**

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência das complicações micro e macrovasculares do DM tipo 2 de acordo com a cor da pele auto-definida pelo paciente.

## **Artigo2**

**High prevalence of macrovascular and severe microvascular disease among black patients with type 2 diabetes mellitus**

## **Abstract**

**Objective:** The aim was to evaluate for differences in the prevalence of micro- and macrovascular complications in a multiethnic sample of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) attending the public health system.

**Research Design and Methods:** A cross-sectional study with 885 patients with type 2 DM from south of Brazil was performed. Patients were classified by self-report in “whites”, “mulattos”, and “blacks”. Coronary artery disease (CAD), peripheral vascular disease (PVD), stroke, diabetic retinopathy (DR), nephropathy and neuropathy were evaluated based on a standard protocol.

**Results:** The total sample included 647 white, 107 mulatto and 107 black patients. The mean age of the participants was  $60.87 \pm 9.5$  years and men comprised 45% of the sample. Blood pressure, metabolic control and anthropometric parameters were similar between ethnic groups. White, mulattos and black patients presented similar rates of PVD, stroke and neuropathy. Compared to whites, blacks presented a higher prevalence of CAD (OR 2.31, 95% CI 1.12-4.72), end-stage renal disease (OR 3.03, 95% CI 1.35-6.82) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) (2.22, 95% IC 1.11-4.44) after adjustment for possible confounding factors such as, DM duration, glycemic control, lipid profile, blood pressure levels and smoking habit.

**Conclusions:** Black patients with type 2 DM had higher prevalence of CAD, PDR and end-stage renal disease than white patients, independently of health care access or metabolic and lipid control. A more intensive care of black patients might prevent the development of these complications.

**Key words:** race, ethnicity, diabetes mellitus, complications

## **Introduction**

Type 2 diabetes mellitus is the first cause of end-stage renal disease, blindness and non-traumatic amputations (1). Additionally, it is considered a very important cause of coronary artery disease (CAD) and stroke (1). Main risk factors involved in the development of microvascular complications are high blood pressure and hyperglycemia, and in macrovascular complications are high blood pressure, dyslipidemia and smoking (2). However, the study of new risk factors associated with these complications could allowed preventive measures, reducing health costs, morbidity and death (1; 2). It is not clear yet the role of race and ethnicity on the development of those complications (3).

A few studies found a higher rate of (CAD) in black diabetic patients when compared to whites (4-6). Other studies detected a lower number of black patients suffering from CAD (7-9). Peripheral vascular disease (PVD) has also conflicting evidences (10-12), and most of the data regarding the ethnic distribution of this complication is based on amputation endpoint studies (9; 13-16). Additionally, variation in patient assistance in Europe and United States has been proposed as an important determinant of the variability of differences found (10). In relation to stroke, no effect of ethnicity was detected (8; 9; 15).

Regarding diabetic microangiopathic complications, the development of advanced diabetic renal disease has been described as increased among black patients when compared to whites (9; 15; 17-19). There are few studies assessing the prevalence of less severe forms of diabetic nephropathy (DN) according to race/ethnicity (20; 21). Concerning diabetic retinopathy (DR), the data is controversial. Black patients were found to present a higher prevalence and a more severe form of DR when compared to white patients (22; 23). However, a different distribution of risk factors for the development of DR was found to

have influenced the results in one study (23). With respect to diabetic sensory neuropathy (DSN), there is no evidence of an effect of ethnicity affecting the development of this complication (5).

The aim of this study was, therefore to evaluate the prevalence of micro and macrovascular complications of type 2 DM regarding the ethnic origin.

## **Research Design and Methods**

### **Patients**

A cross-sectional study was conducted in 855 patients with type 2 DM, who are participating in a multicenter study in the Rio Grande do Sul state, in Brazil. Type 2 DM was defined by the presence of chronic hyperglycemia after the age of 35, absence of previous episodes of ketoacidoses and absence of insulin treatment during the first five years of the diagnosis (24).

Patients underwent a standardized clinical and laboratory evaluation consisting of a questionnaire, physical examination, urine and blood collection. Clinical characteristics included age, ethnicity, known DM duration, smoking habits, arterial blood pressure and anthropometric measurements. Diabetic chronic complications [DR, DN, DSN, CAD, peripheral vascular disease (PVD) and stroke] were assessed as described bellow. Ethnicity was classified based on self-reported skin color and recorded as white, black, mulatto and “other”. Those reporting “other” ethnic origin were excluded because of insufficient sample size (n = 49). Sitting blood pressure was measured twice to the nearest 2 mm Hg after a 5 min. rest using a standard mercury sphygmomanometer (phases I and V of Korotkoff). Hypertension was defined as blood pressure levels  $\geq 140/90$  mm Hg or the use of

antihypertensive medication (25). Patients were weighed in light outdoor clothes without shoes, and height was recorded. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Waist was measured as previously described (26). Metabolic syndrome was diagnosed according the World Health Organization recommendations, by the presence of DM together with two or more of the following (24): obesity (BMI >30 kg/m<sup>2</sup> and/or WHR >0.90 for men and >0.85 for women), hypertension, dyslipidemia (triglycerides  $\geq$ 150 mg/dl and/or HDL cholesterol <40 mg/dl for men and <45 mg/dl for women) or increased urinary albumin excretion (UAE) (>20  $\mu$ g/min or >17 mg/dl) (27).

DR was assessed by ophtalmoscopic examination through dilated pupils classified as absent, nonproliferative (NPDR), or proliferative diabetic retinopathy (PDR). DSN was diagnosed by abnormal results on achilles tendon reflexes, or vibration test or sensory perception by a 10-g Semmes-Weinstein monofilament at the hallux on each foot. Intermittent claudication (WHO Cardiovascular Questionnaire) (28) and/or absence of posterior tibial pulse and pedial pulse upon clinical examination, indicated PVD. Cerebrovascular disease (stroke) was established by history and/or presence of compatible findings. CAD was diagnosed on the presence of angina or possible infarct according to the WHO Cardiovascular Questionnaire (29), and/or on the presence of resting ECG abnormalities (Minnesota code) (28). Ethics Committees of the institutions participating in the study approved the protocol. Written informed consent was obtained from all participants.

### **Laboratory measurements**

Urinary albumin excretion rate (UAER) was measured in 24-h timed or in casual sterile urine sample by immunoturbidimetry (Microalb, Ames-Bayer, Tarrytown, NY, intra-



and inter-assay coefficients of variation: 4.5% and 11.0%, respectively). Patients were classified as normoalbuminuric (UAER <20  $\mu\text{g}/\text{min}$  or <17 mg/l), microalbuminuric (UAER 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$  or 17-174 mg/l), macroalbuminuric (UAER  $\geq$ 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  or >174 mg/l) (40) or with ESRD. UAE values were confirmed by at least two measurements made 3 to 6 months apart.

Glucose levels were determined by a glucose oxidase method; creatinine by the Jaffé reaction; GHb by an ion-exchange HPLC procedure (Merck-Hitachi L-9100 Glycated hemoglobin Analyser; reference range: 2.7-4.3%), and triglycerides and cholesterol levels by enzymatic methods. LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald equation. Serum insulin was measured by a radioimmunoassay (reference range: 4.3-19.9  $\mu\text{UI}/\text{ml}$ ).

### **Statistical Analyses**

Data were described as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or absolute numbers and percentages. Variables with normal distribution were analyzed by Student's t test or ANOVA. Variables with non-Gaussian distribution were analyzed by Kruskal-wallis test, and expressed as median (range) values. Chi-square test was used for categorical data. Multiple logistic regression analysis was used to assess the effect of ethnicity controlled for possible confounding factors. The inclusion of independent variables was based on clinical relevance and/or statistical association with ethnicity in univariate analysis and were the following: sex, smoking habit, age, fasting plasma glucose (FPG), HDL cholesterol, arterial hypertension and serum creatinine. A P value (two sided) <0.05 was considered to be significant.

## Results

### Patients description

Eight hundred and fifty five patients with type 2 DM were identified in a multicentric study ongoing in south of Brazil. Participants were grouped according to their self-reported ethnic group in whites (n = 647), mulattos (n = 107) or blacks (n = 107). Complete information about diabetic microvascular complications was available for all patients and for macrovascular complications for 654 patients. Main clinical and laboratory characteristics are depicted in table 1. White and mulatto patients were older than black patients ( $61.0 \pm 9.3$  and  $60.1 \pm 10.3$  vs.  $56.0 \pm 10.3$  years;  $P < 0.001$ ), but had no known longer DM duration ( $14.8 \pm 8.2$  and  $14.2 \pm 6.7$  vs.  $13.3 \pm 7.0$  years;  $P = 0.169$ ). The age that DM was diagnosed was similar in the three groups ( $47.9 \pm 10.9$  vs.  $47.7 \pm 11.0$  vs.  $47.3 \pm 11.2$ ;  $P = 0.762$ ). Body mass index and waist did not differ among ethnic groups. Serum creatinine was similar among groups [ $81.4$  (35.4-1027,4) vs.  $87.7$  (44.3-1585.4) vs.  $79.7$  (44.3-1204.6)  $\mu\text{mol/l}$ ,  $P = 0.969$ ]. There were also no differences in mean systolic ( $144.5 \pm 24.3$  vs.  $143.8 \pm 87.6$  vs.  $143.9 \pm 87.8$  mmHg;  $P = 0.944$ ) and diastolic blood pressure ( $86.3 \pm 13.9$  vs.  $87.6 \pm 14.8$  vs.  $87.8 \pm 13.84$  mmHg;  $P = 0.445$ ) among groups. Even though mulatto patients had significant higher fasting plasma glucose than whites and blacks ( $11.2 \pm 4.9$  vs.  $9.8 \pm 4.3$  and  $9.8 \pm 4.5$  mmol/l;  $P = 0.031$ ), there was no difference in the GHb among groups ( $6.86\% \pm 2.25$  vs.  $6.77\% \pm 1.91$  vs.  $7.07\% \pm 2.44$ ;  $P = 0.418$ ). Analyzing the lipid profile, it was observed that black patients had higher levels of HDL cholesterol ( $1.12 \pm 0.27$  vs.  $1.21 \pm 0.34$  vs.  $1.24 \pm 0.37$  mmol/l;  $P < 0.001$ ) and lower levels of tryglicerides [ $1.72$  (0.3-16.3) vs.  $1.80$  (1.80-14.27) vs.  $1.27$  (0.40-5.27) mmol/l;  $P = < 0.001$ ] than the

other two groups. The prevalence of metabolic syndrome was also similar among groups (84,1% vs. 90,6% vs. 80,5%; P = 0,142).

### **Macrovascular disease**

A total of 654 patients were evaluated for macrovascular disease (483 whites, 96 mulattos and 75 blacks). There was a significant increase in the prevalence of CAD from white patients to mulattos and blacks (39.2% vs. 45.5% vs. 60.4%, P for trend =0.004) (table 2). The crude odds ratio (OR) for mulatto patients presenting CAD was 1.26 (95% CI 0.814-1.971; P=0.294), and black patients was 2.22 (95% CI 1.20-4.10; P = 0.011) in comparison to white patients. The prevalence of PVD and stroke were similar among the different ethnic groups.

### **Microvascular disease**

End-stage renal disease was more frequent among black patients (18.3%) than whites (9.0%) (OR 2.26, 95% CI 1.24-4.11) (table 2). The frequency of ESRD among mulattos was similar to white patients (OR 0.96, 95% CI 0.43-2.08). The prevalence of micro- (22.4%, 21.2 and 22.1%; P=0.906) and macroalbuminuria (16.2%, 19.2% and 13.5%; P=0.915) was similar among whites, mulattos and blacks.

Proliferative diabetic retinopathy was also more frequent among blacks (34.5%) than whites (21.5%) (OR 1.93, 95% CI 1.21-3.09). Mulattos presented the same prevalence of PDR of whites (OR 0.66, 95% CI 0.36-1.20).

### **Multivariate analysis**

The association of CAD, ESRD and PDR according to the ethnic group controlled for sex, smoking habit, age, FPG, HDL cholesterol, and the presence of hypertension in

multivariate analysis is depicted in table 3. Three independent logistic regression models were performed with CAD, ESRD and PDR as the dependent variable. For CAD serum creatinine levels were also included in the model. Black patients had about twice more CAD compared to whites (OR 2.31, 95% CI 1.13-4.72). This difference was not seen among mulattos. Black patients also presented a higher prevalence of ESRD (OR 3.03, 95% CI 1.35-6.82) and PDR (2.22, 95% IC 1.11-4.44), after adjustments for possible confounding factors.

## **Discussion**

The results of this cross-sectional study indicate that there are differences in the prevalence of CAD, ESRD and PDR in patients with type 2 DM according to the race/ethnicity, being lower among whites and higher among blacks. These findings are still present even after controlling for potential risk factors for these complications. The prevalence of micro and macroalbuminuria, as well as PVD, DSN and stroke were similar across the different ethnic groups.

Black-white differences in the rate of micro and macrovascular complications have been noted in a number of studies (3). One possible explanation for these differences is the higher prevalence of hypertension among blacks than whites (8; 19). However, in our study, blood pressure levels and the prevalence of hypertension was the same among groups. Furthermore, in multiple regression analysis, the association still held even after the inclusion of hypertension in the model. Therefore, this could not account for our findings.

Other possible explanations that had been raised to explain these differences are: an increasing prevalence of obesity (30; 31) and metabolic syndrome (31) or a poorer metabolic control (32) among patients with African-ancestry. However, none of these aspects were different in our study.

Some studies showed a lower rate of CAD among blacks with type 2 DM (8; 9; 15). In the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) study (8) the assessment of vascular complications was based on death certificate and there could be differences in death certificate registry between ethnic groups. In two other studies, the Kaiser Permanente Medical Care Program (15) and the Veterans Health Administration Database (9) medical and health databases were used to collect data about ethnicity and diabetic complications. Different of these studies, we conducted a cross-sectional study where all patients were submitted to a clinical evaluation of diabetic complications. This would decrease the chances of potential errors related to misclassification of complications related to DM and ethnic background. Our results are concordant with the HERS study, that showed a higher incidence of CAD among diabetic black women compared to whites (4).

The prevalence of micro- and macroalbuminuria was described as increased in black patients in at least two studies (20; 21). Black-white differences in advanced renal disease, characterized by elevated serum creatinine and/or renal replacement therapy was analyzed in several studies (9; 15; 17-19; 33; 34). In the present study, end-stage renal disease was significant higher in black patients, even after controlling for other possible risk factors, confirming the data presented previously.

However, there was no difference in the prevalence of micro/macroalbuminuria. The same pattern was observed for DR. The prevalence of the severe form (PDR) was increased among blacks. This suggests that patients with African-ancestry are at higher risk of progression to severe forms of DN and DR, but they are not at a higher risk of developing mild forms of these complications.

One important aspect to be discussed is the biological importance of race/ethnicity. The association of vascular complications might be due to some genetic predisposition to these complications or it might represent one group of patients with a higher risk due to other non-biological characteristics (32; 35). Differences on socio-economic status or access to health system facilities has been proposed to explain these associations by some authors (10; 36) but not all (18; 32). Although we have adjusted for multiple clinical and demographic characteristics, other factors that seemed to be important in some studies might accounted for the differences in the outcomes, such as socio-economic background, diet and physical activity (4; 15; 36). Unfortunately, there was no such information available. However, the population analyzed in our study was from the same health system and received the same kind of medical assistance, what reduces potential bias related to differences in access or quality of medical assistance. These results reinforces the findings of Karter et al. that analyzed subjects receiving the same kind of assistance (15).

Another important aspect to be addressed is the concern on the definition of race/ethnicity. In a study conducted at our institution, there was an excellent rate of agreement between self-reported and the race/ethnicity determined by a trained observer, differentiating black and white subjects (37). Furthermore, studies using genetic markers

showed that white people in South Brazil, where the study was conducted, have a different African ancestry genetic profile when compared with a sample of individuals genotyped in São Tomé Island, representing the African origin of the Brazilian population (38).

The present results suggest that frequently assessment and aggressive intervention on the risk factors associated with the progression of these vascular complications might prevent the development of blindness, ESRD on this population at risk. Prevention programs should have as target a population of black diabetic patients with a recent diagnosis of diabetes to prevent the more prevalent rate of chronic complications of diabetes on this population.

## References

1. Harris MI. Summary. In: Diabetes in America. National Diabetes Data Group, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; NIH publication no. 95-1468, 1995.
2. Clark CM, Jr., Lee DA: Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1995;332:1210-7.
3. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. **Ann Intern Med** 1996;125:221-32.
4. Jha AK, Varosy PD, Kanaya AM, Hunninghake DB, Hlatky MA, Waters DD, et al.: Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. **Circulation** 2003;108:1089-94.
5. Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. **Diabetes Care** 1998;21:1138-45.
6. Keil JE, Sutherland SE, Knapp RG, Lackland DT, Gazes PC, Tyroler HA: Mortality rates and risk factors for coronary disease in black as compared with white men and women. **N Engl J Med** 1993;329:73-8.
7. Karter AJ: Race and ethnicity: vital constructs for diabetes research. **Diabetes Care** 2003;26:2189-93.
8. Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD: Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). **Int J Epidemiol** 1998;27:636-41.
9. Young BA, Maynard C, Boyko EJ: Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans. **Diabetes Care** 2003;26:2392-9.



10. Leggetter S, Chaturvedi N, Fuller JH, Edmonds ME: Ethnicity and risk of diabetes-related lower extremity amputation: a population-based, case-control study of African Caribbeans and Europeans in the United Kingdom. **Arch Intern Med** 2002;162:73-8.
11. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR: UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:894-9.
12. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al.: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. **Circulation** 1993;88:837-45.
13. Lavery LA, Ashry HR, van Houtum W, Pugh JA, Harkless LB, Basu S: Variation in the incidence and proportion of diabetes-related amputations in minorities. **Diabetes Care** 1996;19:48-52.
14. Selby JV, Zhang D: Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. **Diabetes Care** 1995;18:509-16.
15. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV: Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. **JAMA** 2002;287:2519-27.
16. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG: Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. **Diabetes Care** 1999;22:1029-35.
17. US Renal Data System. USRDS Annual Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases, 2003.

18. Brancati FL, Whittle JC, Whelton PK, Seidler AJ, Klag MJ: The excess incidence of diabetic end-stage renal disease among blacks. A population-based study of potential explanatory factors. **JAMA** 1992;268:3079-84.
19. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM: Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. **N Engl J Med** 1989;321:1074-9.
20. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, Simon GE, Lin EH, Ciechanowski PS, et al.: Racial and Ethnic Differences in Microalbuminuria Prevalence in a Diabetes Population: The Pathways Study. **J Am Soc Nephrol** 2004.
21. Savage S, Nagel NJ, Estacio RO, Lukken N, Schrier RW: Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type II diabetes. **Am J Kidney Dis** 1995;25:836-44.
22. Klein R, Marino EK, Kuller LH, Polak JF, Tracy RP, Gottdiener JS, et al.: The relation of atherosclerotic cardiovascular disease to retinopathy in people with diabetes in the Cardiovascular Health Study. **Br J Ophthalmol** 2002;86:84-90.
23. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD: Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. **Diabetes Care** 1998;21:1230-5.
24. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1, diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
25. Jones DW, Hall JE: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. **Hypertension** 2004;43:1-3.

26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care** 2001;24:683-9.
27. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1997;20:516-9.
28. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. 2nd ed. World Health Organization Bulletin 123-43, 1982.
29. Rose GA: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. **Bull World Health Organ** 1962;27:645-58.
30. Cossrow N, Falkner B: Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2590-4.
31. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K: Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. **Diabetes Care** 2004;27:2707-15.
32. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 1999;22:403-8.
33. Cowie CC: Diabetic renal disease: racial and ethnic differences from an epidemiologic perspective. **Transplant Proc** 1993;25:2426-30.
34. Crook ED: Diabetic renal disease in African Americans. **Am J Med Sci** 2002;323:78-84.
35. Mountain JL, Risch N: Assessing genetic contributions to phenotypic differences among 'racial' and 'ethnic' groups. **Nat Genet** 2004;36:S48-53.

36. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, et al.: A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Arch Intern Med** 1999;159:1777-83.
37. Fuchs SC, Guimaraes SM, Sortica C, Wainberg F, Dias KO, Ughini M, et al.: Reliability of race assessment based on the race of the ascendants: a cross-sectional study. **BMC Public Health** 2002;2:1.
38. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD: Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2003;100:177-82.

**Table 1 – Clinical and laboratorial characteristics according to ethnicity**

	Ethnic Group			P
	Whites (n=656)	Mulattos (n=104)	Blacks (n=104)	
Age (years)	61.0 ± 9.3	60.1 ± 10.3	56.0 ± 10.3	<0.001
Male sex - n (%)	298 (46.1)	33 (31.7)	40 (38.5)	0.013
Duration of diabetes (years)	14.8 ± 8.2	14.2 ± 6.7	13.3 ± 7.0	0.169
Age at diagnosis of diabetes (years)	47.9 ± 10.9	47.7 ± 11.0	47.3 ± 11.2	0.762
Smoking habit – n (%)	117 (18.6)	13 (12.6)	22 (22.0)	0.134
Arterial hypertension – n (%)	496 (76.7)	85 (81.7)	87 (83.7)	0.177
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	28.4 ± 4.9	28.9 ± 5.0	28.6 ± 5.8	0.546
Waist (cm)	98.3 ± 12.1	100.1 ± 11.0	98.9 ± 12.2	0.448
Metabolic syndrome – n (%)	465 (84,1)	87 (90,6)	70 (80,5)	0,142
FPG (mmol/l)	9.8 ± 4.3	11.2 ± 4.9	9.8 ± 4.5	0.031
GHb (%)	6.77± 1.91	6.86 ± 2.25	7.07 ± 2.44	0.418
Total cholesterol (mmol/l)	5.57 ± 1.17	5.68 ± 1.28	5.28 ± 1.44	0.087
Trygliceride (mmol/l)*	1.72 (0.3-16.3)	1.80 (1.80-14.27)	1.27 (0.40-5.27)	0.035
HDL cholesterol (mmol/l)	1.12 ± 0.27	1.21 ± 0.34	1.24 ± 0.37	<0.001
LDL cholesterol (mmol/l)	3.68 ± 1.09	3.69 ± 0.98	3.81 ± 1.25	0.731
Serum creatinine (µmol/l)*	81.4 (35.4-1027,4)	87.7 (44.3-1585.4)	79.7 (44.3-1204.6)	0.969

Data expressed as mean ± SD, or median (range), or number of patients (%).

FPG = fasting plasma glucose. \* Statistic performed with Kruskal-wallis

**Table 2 –Prevalence of micro and macrovascular complications according to ethnicity**

	Ethnic Group			P
	Whites (n=483)	Mulattos (n=96)	Blacks (n=75)	
<b>Macrovascular disease</b>				
Coronary Artery Disease – n (%)	192 (39.2)	46 (45.5)	29 (60.4)	0.004
Peripheral Vascular Disease – n (%)	177 (38.1)	41 (44.6)	36 (48.6)	0.155
Stroke – n (%)	35 (7.2)	9 (9.4)	7 (9.3)	0.676
	Whites (n=656)	Mulattos (n=104)	Blacks (n=104)	P
<b>Microvascular disease</b>				
ESRD – n (%)	59 (9.0)	9 (8.7)	19 (18.3)	0.012
PDR -n (%)	141 (21.5)	16 (15.4)	36 (34.6)	0.005
Distal Sensory Neuropathy – n (%)	281 (42.8)	48 (46.2)	55 (52.9)	0.149

Data are expressed as number of patients (%).

ESRD = end-stage renal disease; PDR = Proliferative diabetic retinopathy

**Table 3 – Multivariate analysis of ethnicity and coronary artery disease, end-stage diabetic renal disease and proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus**

	Odds Ratio (95% CI)	P
<b>CAD*</b>		
White	--	
Mulattos	1.34 (0.81-2.22)	0.248
Black	2.31 (1.13-4.72)	0.022
<b>End Stage Renal Disease†</b>		
White	--	
Mulattos	0.95 (0.35-2.59)	0.916
Black	3.03 (1.35-6.82)	0.007
<b>Proliferative Retinopathy†</b>		
White	--	
Mulattos	0.87 (0.45-1.68)	0.865
Black	2.11 (1.08-4.12)	0.030

\*Adjusted for age, sex, fasting plasma glucose (FPG), HDL cholesterol, hypertension, tabagism and serum creatinine

†Adjusted for age, sex, FPG, HDL cholesterol, tabagism and hypertension

## **Considerações Finais**

Em pacientes com DM tipo 2, o uso da cor da pele auto-definida pelo paciente demonstrou-se ser útil em identificar um grupo de pacientes com maior risco de apresentar complicações macrovasculares, doença arterial coronariana, e microvasculares graves, retino e nefropatia diabéticas.

Estas diferenças não podem ser explicadas pela presença de fatores de risco tradicionais para estas complicações ou acesso diferenciado ao sistema de saúde. Entretanto, diferenças ambientais, como de estilo de vida e de comportamento podem estar contribuindo para as diferenças encontradas. Por fim, não se pode excluir um papel biológico genético como fator causador da maior suscetibilidade dos indivíduos pretos a estas complicações.

Como perspectiva de continuação desta linha de pesquisa, é interessante a realização de estudos genéticos e moleculares de ancestralidade africana para melhor compreender as diferenças nas prevalências das complicações crônicas do DM tipo 2 detectadas entre indivíduos brancos, mulatos e pretos. Outro aspecto interessante é a avaliação da efetividade de programas de prevenção e tratamento destas complicações nos diferentes grupos étnicos/raciais.



## Anexo

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu,.....declaro, sob a responsabilidade do médico que assina esse documento, que concordo em participar do projeto de pesquisa **Genética do Diabetes Mellitus e suas Complicações Crônicas**. Recebi explicação clara e detalhada sobre a pesquisa acima mencionada, a qual submeto-me de livre e espontânea vontade, reconhecendo que:

- 1) Foi explicado que o objetivo do estudo é possibilitar uma melhor compreensão dos fatores genéticos relacionados ao desenvolvimento do diabetes mellitus e de suas complicações. Esse é um estudo que avaliará alterações no DNA em genes possivelmente envolvidos na patogênese do diabetes mellitus e nas complicações do diabetes.
- 2) Minha participação envolve a retirada de 14 ml de sangue periférico para análise, uma coleta de células da mucosa oral, uma amostra de urina e uma entrevista. O desconforto que poderei sentir é o da picada da agulha e a formação de um pequeno hematoma. A coleta das células da mucosa oral será feita através de uma espátula, não causando nenhum tipo de risco ou de desconforto. A amostra de sangue coletada será utilizada estritamente para os exames laboratoriais descritos no presente projeto. O DNA extraído da minha amostra de sangue e das células da mucosa oral será armazenado apropriadamente e identificado por um código, garantindo o sigilo da minha identidade. O DNA extraído será utilizado para o estudo das alterações genéticas descritas no presente projeto. O mesmo será armazenado e o estudo no futuro de outros genes possivelmente envolvidos no desenvolvimento do diabetes ou de suas complicações somente será possível se aprovado por uma comissão de ética em pesquisa. Foi garantido que nenhuma outra pessoa, além dos pesquisadores e de seus colaboradores diretamente envolvidos no projeto, terão acesso ao material proveniente da minha amostra. Foi explicado que todos os restos celulares resultantes da coleta de sangue e da extração do DNA, não utilizados no presente trabalho, serão desprezados.

3) Me foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à minha pessoa.

4) Foi dada a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida acerca dos benefícios e riscos da pesquisa. Os dados referentes a este estudo poderão ser acessados por mim, pelos pesquisadores envolvidos ou pelo médico responsável.

5) Foi dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial da informação em relação à minha privacidade.

6) Foi explicado que não receberei medicação e foi garantido que não terei gastos por participar desse estudo.

7) Para qualquer dúvida poderei entrar em contato com o médico responsável por este projeto Dr. Jorge L. Gross pelo telefone 3332 5188.

.....

assinatura do paciente

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

.....

assinatura do médico responsável

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

.....

assinatura de testemunha

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Declaro que esse formulário foi lido para o paciente.....**

**em...../...../....., pela**

**Dra.....,**

**enquanto eu, ..... estava presente.**

.....

assinatura da testemunha