



**DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTO**

**CONTRIBUTO DA INFORMAÇÃO GEMELAR  
PARA A INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA**

---

UM ESTUDO DE FAMÍLIAS NA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

Pedro José da Costa Gonçalves

2008



DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTO

**CONTRIBUTO DA INFORMAÇÃO GEMELAR  
PARA A INVESTIGAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA**

---

UM ESTUDO DE FAMÍLIAS NA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

Dissertação apresentada com vista à obtenção do grau de Mestre em Educação Física e  
Desporto (Decreto-lei n.º 216/92, de 13 de Outubro)

Pedro José da Costa Gonçalves

**Orientador:** Professor Doutor Duarte Luís Freitas

**Co-Orientador:** Professor Doutor José António Maia

Funchal, Junho de 2008



REGIÃO AUTÓNOMA  
DA MADEIRA



REPÚBLICA  
PORTUGUESA



UNIÃO EUROPEIA  
FSE

**Índice**

Agradecimentos.....	v
Lista de Abreviaturas .....	vii
Lista de Quadros .....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Anexos.....	xii
Resumo .....	xiii
<i>Abstract</i> .....	xiv
<i>Résumé</i> .....	xv
<b>1 Introdução geral</b>	
1. Introdução geral.....	2
1.1 Justificação do Estudo .....	2
1.2 Tipos de gemelaridade.....	5
1.2.1 Gémeos dizigóticos .....	5
1.2.2 Gémeos monozigóticos .....	5
1.3 Objectivos e hipóteses do Estudo .....	6
1.4 Estrutura da Dissertação .....	7
1.5 Referências Bibliográficas.....	7
<b>2 Metodologia Geral</b>	
2.1 Metodologia geral.....	13
2.1.Amostra .....	13

2.2 Delineamento de pesquisa .....	15
2.3 Determinação da gemelaridade .....	15
2.4 Protocolos de avaliação .....	16
2.4.1 Critério utilizados na definição da síndrome metabólica .....	16
2.4.1.1 Pressão arterial.....	17
2.4.1.2 Glicose, colesterol de lipoproteínas de alta densidade e triglicéridos.....	17
2.4.2 Crescimento físico humano .....	18
2.5 Aspectos organizativos gerais .....	19
2.6 Referências bibliográficas .....	22
<b>3 Magnitude dos factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da síndrome metabólica. Um estudo da Região Autónoma da Madeira</b>	
Resumo .....	25
<i>Abstract</i> .....	26
3.1 Introdução .....	27
3.2 Material e métodos .....	28
3.2.1 Amostra .....	28
3.2.2 Delineamento da pesquisa .....	29
3.2.3 Definição de SM e avaliação das componentes.....	30
3.2.4 Recolha e análise dos parâmetros da SM .....	31
3.2.5 Determinação da zigotia.....	32
3.2.6 Antropometria e pressão arterial .....	32

3.2.6.1	Altura, peso corporal e perímetro da cintura .....	32
3.2.6.2	Pressão arterial sistólica.....	33
3.2.7	Fiabilidade dos resultados .....	33
3.2.8	Procedimentos estatísticos.....	34
3.3	Resultados.....	34
3.3.1	Análise descritiva .....	34
3.3.2	Variabilidade intrapar e entre pares de gémeos MZ e DZ.....	35
3.3.3	Homogeneidade e heterogeneidade de resultados entre gémeos MZ e DZ.....	37
3.3.4	Estimas de heterogeneidade ( $a^2$ ), do ambiente comum ( $c^2$ ) e do ambiente único ( $e^2$ ).....	37
3.4	Discussão .....	38
3.5	Referências Bibliográficas.....	43
<b>4</b>	<b>Agregação familiar no risco da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira</b>	
	Resumo .....	50
	<i>Abstract</i> .....	51
4.1	Introdução.....	52
4.2	Material e métodos .....	54
4.2.1	Amostra .....	54
4.2.2	Delineamento.....	55
4.2.3	Síndrome metabólica.....	55
4.2.3.1	Procedimentos de medição dos parâmetros bioquímicos .....	55
4.2.3.1.1	Glicose, colesterol de lipoproteínas de alta densidade e triglicéridos.....	56

4.2.3.2 Pressão arterial sistólica.....	56
4.2.3.3 Antropometria.....	57
4.2.3.2.1 Fiabilidade dos resultados .....	57
4.2.4 Determinação da zigotia.....	58
4.2.5 Procedimentos estatísticos.....	58
4.3 Resultados .....	59
4.4 Discussão.....	63
4.5 Referências Bibliográficas .....	67
<b>5 Síntese e implicações práticas</b>	
5.1 Síntese .....	75
5.2 Implicações práticas .....	76
5.3 Referências bibliográficas .....	77
<b>6 Anexos</b>	
1 Protocolos de extracção da zigotia .....	79
2 Ficha de registo da antropometria .....	82
3 Ficha de registo da síndrome metabólica .....	84
4 Credencial .....	86
5 Ficha de informação ao sujeito.....	87
6 Ficha de consentimento informado/autorização.....	89
7 Valores de p para a prevalência dos indicadores da SM .....	91
8 Quadro 4.6a Taxas de concordância para os diferentes indicadores da SM entre gémeos MZ e DZ.....	92

## Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível com o apoio, determinação e colaboração de muitas pessoas e instituições envolvidas no projecto. A todos gostaria de exprimir os maiores agradecimentos e aqui reconhecer o seu importante contributo.

Em primeiro lugar, a todos os gémeos que integraram a nossa amostra, pais e responsáveis legais que permitiram a sua participação. A todos, agradeço a participação e a paciência.

À equipa de campo, Mestre Élvio Rúbio Gouveia, Dra. Joana Castro, Dra. Leticia Sousa e à Dra. Sandra Afonso, pela amizade, empenho, dedicação, paciência, companheirismo e trabalho árduo ao longo de todo o processo, no alcance dos objectivos comuns. OBRIGADO! Os agradecimentos estendem-se, também, ao Dr. Pedro Pereira e à Dra. Sara Almeida, pela colaboração prestada.

Ao Professor Doutor Duarte Luís de Freitas, meu orientador, agradeço a oportunidade de participar no projecto GEAFAS, a enorme ajuda prestada, a grande disponibilidade, o rigor científico, estímulo, exigência, confiança, incentivo de finalização e amizade. O meu grande OBRIGADO!

Ao Professor Doutor José António Ribeiro Maia, meu co-orientador, agradeço toda ajuda concedida, a sempre disponibilidade manifestada, pelos esclarecimentos, sugestões e competência. Agradeço igualmente, a abertura da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, particularmente o Laboratório de Cineantropometria e a colaboração da sua equipa de trabalho. Os meus mais sinceros agradecimentos!

Ao Professor Doutor Miguel Ângelo de Carvalho, pertencente à equipa de investigação do Departamento de Biologia, agradeço a orientação na recolha e disponibilização dos dados bioquímicos.

Ao Doutor Francisco Henriques de Gouveia, médico especialista, ao Laboratório de Análises Clínicas e de Anatomia Patológica e a todos(as) Enfermeiros(as) provenientes do Laboratório, que sempre primaram pela excelência e profissionalismo, obrigado.

Ao Doutor António Rodrigues, a todos(as) os(as) técnicos(as) da Clínica de Santa Catarina, agradeço a colaboração, a paciência e o empenho que marcou um percurso longo e desgastante, mas não menos alegre.

Ao Professor Doutor António Manuel Dias Brehm, ao Departamento de Biologia Molecular, nas pessoas de Ana Teresa, Rita Gonçalves, Sara Gomes, agradeço todo o auxílio, apoio prestado no esclarecimento de dúvidas e todo o esforço e dedicação no sentido de finalizarem o processo de identificação da zigotia.

À Sua Excelência o Senhor Secretário Regional de Educação e da Cultura, Mestre Francisco Fernandes, agradeço a aceitação do projecto ‘Influências Genéticas e Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – O Estudo de Famílias da Madeira’ (GEAFAS), cuja liderança pertenceu ao Prof. Doutor Duarte Luís de Freitas.

Ao Dr. Rui Anacleto Mendes Alves, Director Regional de Educação, agradeço a autorização no sentido de me deslocar nas escolas da Região Autónoma da Madeira no âmbito do projecto GEAFAS.

A todos os Professores Doutores que leccionaram a parte curricular do Mestrado de Educação Física e Desporto da Universidade da Madeira, agradeço por contribuírem para a minha formação pessoal e académica.

Agradeço aos meus colegas mestrados que de alguma forma contribuíram também para a minha formação pessoal e académica.

Aos meus amigos, Cristina Vaz, Filipe Esteves, Helga Pires, Isabel Pereira, Pedro Vale, Rosário Antunes, Sérgio Terroso, Susana Gaspar, que colaboraram de alguma forma na consecução deste trabalho, os meus mais sinceros agradecimentos.

Por fim, dedico esta tese à minha esposa, Susana Rafaela Mendes Alves, pelo amor, carinho, amizade, apoio, incentivo e compreensão em todos os momentos.

À minha mãe, Maria das Dores da Costa Ferreira, pelo eterno amor, carinho, dedicação, acompanhamento e apoio que sempre me proporcionou em todo o meu percurso académico. Obrigado Mãe!

## Lista de abreviaturas

$a^2$	Heritabilidade
AE	Modelo incluindo efeitos aditivos genéticos e do ambiente único
ACE	Modelo incluindo efeitos genéticos aditivos, do ambiente comum e do ambiente único
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
C	Par(es) de gémeos concordante(s)
$c^2$	Efeitos do ambiente comum
DCV	Doença cardiovascular
D	Par(es) de gémeos discordante(s)
DB	Departamento de Biologia
DEFD	Departamento de Educação Física e Desporto
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DEXA	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
DZ	Dizigóticos
$e^2$	Efeitos do ambiente único
f	Feminino
FCT	Fundação para a Ciência e Tecnologia
GEAFAS	Influências Genéticas e Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – O Estudo de Famílias da Madeira
GLI	Glicose
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IC	Intervalo de confiança
i.e.	Isto é

IMC	Índice de massa corporal
LDL	Colesterol lipoproteico de baixa densidade
M	Média
m	Masculino
MZ	Monozigóticos
N	Amostra total
n	Amostra parcial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da cintura
RAM	Região Autónoma da Madeira
SM	Síndrome metabólica
TRI	Triglicerídeos
UMa	Universidade da Madeira
zg	Zigotia

## Lista de quadros

2.1.	Distribuição da amostra por concelho da RAM, grupos gemelares e sexo .....	14
2.2.	Definição da síndrome utilizada nos GEAFAS.....	16
3.1.	Distribuição dos elementos da amostra por concelho da RAM e zigtia .....	29
3.2.	Distribuição dos elementos da amostra por idade, sexo e zigtia .....	30
3.3.	Indicadores da síndrome metabólica e respectivos pontos de corte: Ferranti <i>et al.</i> (2004).....	31
3.4.	Amostra (n), média (M), desvio-padrão (dp) e coeficiente de correlação interclasse (R).....	33
3.5.	Média (M), desvio-padrão (dp) e amplitude da distribuição (min-máx) para as características antropométricas e parâmetros da SM em função da zigtia .....	35
3.6.	Coeficiente de correlação intraclasse (t), erro padrão (ep) e intervalo de confiança (95%) para os parâmetros da SM: gémeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ).....	37
3.7.	Modelos mais parcimoniosos e estimativas de efeitos aditivos de genes ( $a^2$ ), do ambiente comum ( $c^2$ ) e único ( $e^2$ ) nos diferentes fenótipos da síndrome metabólica .....	38
4.1.	Distribuição dos elementos da amostra por idade, sexo e zigtia .....	54
4.2.	Identificação de Síndrome metabólica pediátrica de acordo com Ferranti <i>et al.</i> (2004).....	55
4.3.	Amostra (n), média (M), desvio-padrão (dp) e coeficiente de correlação (R) entre teste e reteste.....	58
4.4.	Características físicas e metabólicas dos gémeos participantes no GEAFAS e estratificados por sexo .....	59
4.5.	Prevalência da síndrome metabólica por zigtia, sexo e total na amostra da RAM.....	60
4.6.	Prevalência dos componentes da SM entre todos os gémeos, distribuídos por sexo.....	61
4.7.	Prevalência de um ou mais factores de risco da síndrome metabólica para a amostra total e em função do sexo .....	62
4.8.	Valores de correlação tetracóricas ( $r_t$ ) nos diferentes fenótipos da SM estratificado por	

zigotia .....62

## Lista de figuras

1.1	Níveis de abordagem em genética para estudar fenótipos de diferentes naturezas (adaptado de Bouchard <i>et al.</i> 1994).....	4
2.2	Representação esquemática das possíveis gemelaridades .....	6
3.1	Semelhança gemelar por zigotia para a PAS .....	36
3.2	Semelhança gemelar por zigotia para a GLI .....	36
3.3	Semelhança gemelar por zigotia para o colesterol HDL .....	36
3.4	Semelhança gemelar por zigotia para os TRI.....	36
3.5	Semelhança gemelar por zigotia para o PC .....	36

## Lista de anexos

1	Protocolo de extracção da zigotia.....	79
2	Fichas de registo da antropometria.....	82
3	Ficha de registo da síndrome metabólica .....	84
4	Credencial.....	86
5	Ficha de informação ao sujeito.....	87
6	Ficha de consentimento informado/autorização .....	89
7	Valores de p para a prevalência dos indicadores da SM .....	91
8	Quadro C4, taxas de concordância para os diferentes indicadores da SM entre gémeos MZ e DZ.....	92

## Resumo

Os objectivos gerais deste trabalho foram: (1) estimar a magnitude dos respectivos efeitos genéticos e ambientais nos indicadores da síndrome metabólica; (2) estimar a prevalência da síndrome metabólica nos gémeos monozigóticos e dizigóticos; e (3) estimar o risco de agregação nos indicadores da síndrome metabólica.

A amostra envolveu 414 sujeitos madeirenses, nomeadamente 207 pares de gémeos (84 pares de gémeos monozigóticos e 123 pares de gémeos dizigóticos), dos 3 aos 18 anos, que participaram no projecto de investigação: ‘Influências Genéticas e Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – O Estudo de Famílias da Madeira’ (GEAFAS). A síndrome metabólica teve por base as recomendações do *Adult Treatment Panel III* (2001), com os pontos de corte propostos por Ferranti *et al.* (2004).

As estimativas de heritabilidade revelaram efeitos genéticos em todos os indicadores da SM: perímetro da cintura ( $a^2 = 0.80$ ), seguida dos triglicerídeos ( $a^2 = 0.61$ ), pressão arterial sistólica ( $a^2 = 0.59$ ), glicose ( $a^2 = 0.55$ ) e colesterol HDL ( $a^2 = 0.34$ ). As estimativas dos efeitos do ambiente único da glicose, pressão arterial sistólica, triglicerídeos, colesterol HDL e perímetro da cintura foram 0.45, 0.41, 0.39, 0.22 e 0.20, respectivamente. O ambiente comum reportou uma estimativa de 0.44 para o colesterol HDL. Foi encontrada uma prevalência da síndrome metabólica de 4.1%, 2.4% para os gémeos monozigóticos e de 5.3% para os gémeos dizigóticos. O colesterol HDL foi o factor de risco mais prevalente (22.9%). Os gémeos monozigóticos apresentam um maior risco de agregação da síndrome metabólica. Da amostra total, 48.1% das crianças e adolescentes apresentou no mínimo um factor de risco.

As crianças e adolescentes madeirenses demonstraram uma etiologia multifactorial nos componentes da síndrome metabólica incluindo os factores genéticos e ambientais. A prevalência da SM foi baixa. Os dados sugerem agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da síndrome metabólica.

Palavras-chave: gémeos, síndrome metabólica, crianças, adolescentes, prevalência, heritabilidade, efeitos ambientais

## Abstract

The main aims of this research work were: (1) to estimate the magnitude of the respective genetic and environmental effects in the indicators of the metabolic syndrome (MS); (2) to estimate the prevalence of the metabolic syndrome in monozygotic and dizygotic twins; and (3) to estimate the risk of aggregation in the indicators of the metabolic syndrome.

The sample involved 414 Autonomous Region of Madeira subjects, specifically 207 pairs of twins (84 pairs of monozygotic twins and 123 pairs of dizygotic twins), comprehending the ages of 3 to 18, who took part in the research project “Genetic Influence and Involvement in the Physical Activity, Fitness and Health: the Study of Families from Madeira” (GEAFAS). The metabolic syndrome followed the recommendations of the Adult Treatment Panel III (2001), with the cutting points suggested by Ferranti *et al.* (2004).

The heritability estimative revealed genetic effects in all the MS indicators: waist perimeter ( $a^2 = 0.80$ ), followed by triglycerides ( $a^2 = 0.61$ ), systolic blood pressure ( $a^2 = 0.59$ ), glucose ( $a^2 = 0.55$ ) and HDL cholesterol ( $a^2 = 0.34$ ). The estimative of the effects specific environment of the glucose, systolic blood pressure, triglycerides, HDL cholesterol and waist perimeter were 0.45, 0.41, 0.39, 0.22 and 0.20, respectively. The common environment showed an estimative of 0.44 to the HDL cholesterol. It was also found a prevalence of the metabolic syndrome of 4.1%, 2.4% to monozygotic twins and 5.3% to dizygotic twins. HDL cholesterol was the most prevailing risk factor (22.9%). Monozygotic twins present a bigger risk of aggregation of the metabolic syndrome. From the total sample, 48.1% of children and teenagers showed, at least, one factor of risk.

Madeira children and adolescent showed a multifactorial etiology in the metabolic syndrome components, including genetic and environmental factors. The prevalence of the MS was low. The data suggest familiar aggregation in the risk of the different indicators of the metabolic syndrome.

Key words: twins, metabolic syndrome, children, adolescent, prevalence, heritability, environmental effects

## Résumé

Les objectifs généraux de ce travail: (1) estimer l'ampleur de leurs effets génétiques et environnementaux du syndrome métabolique, (2) estimer la prévalence du syndrome métabolique dans les jumeaux monozygotes et dizygotes, et (3) estimer le risque d'agrégation des indicateurs du syndrome métabolique.

L'échantillon comprenait 414 sujets de Madère, dont 207 paires de jumeaux (84 paires de jumeaux monozygotes et 123 paires de jumeaux dizygotes), de 3 à 18 ans, qui a participé au projet de recherche: «Influences Génétiques et la participation à l'Activité Physique, la Aptitude Physique et la Santé - L'étude des familles de Madère» (GEAFAS). Le syndrome métabolique a eu par base les recommandations de l'Adult Treatment Panel III (2001), avec les points de coupe proposés par Ferranti et al. (2004).

Les estimations de l'héritabilité génétique ont révélé des effets dans tous les indicateurs de la SM: périmètre de la ceinture ( $a^2=0.80$ ), suivante des triglycérides ( $a^2=0.61$ ), de la pression artérielle systolique ( $a^2=0.59$ ), du glucose ( $a^2= 0.55$ ) et du cholestérol HDL ( $a^2=0.34$ ). Les estimations des effets de l'environnement unique de glucose, de la pression artérielle systolique, les triglycérides, le HDL cholestérol, et périmètre de la ceinture ont été 0.45, 0.41, 0.39, 0.22 et 0.20, respectivement. L'environnement commun a reporté une estimation de 0.44 pour le cholestérol HDL.

Il a été trouvée une prévalence du syndrome métabolique de 4.1%, 2.4% pour les jumeaux monozygotes et de 5.3% pour les jumeaux dizygotes. Le cholestérol HDL a été le facteur de risque plus dominant (22.9%). Les jumeaux monozygotes présentent un plus grand risque d'agrégation du syndrome métabolique. De l'échantillon total, 48.1% des enfants et adolescents a présenté au minimum un facteur de risque.

Les enfants et les adolescents de Madère ont montré une étiologie multifactorielle dans les composantes du syndrome métabolique, y compris les facteurs génétiques et environnementaux. La prévalence de SM a été basse. Les données suggèrent agrégation famille dans le risque des différents indicateurs du syndrome métabolique.

Mots-clés: des jumeaux, le syndrome métabolique, les enfants, des adolescents, la prévalence, l'héritabilité, effets environnementaux.

**Introdução geral**

## Introdução geral

### 1.1 Justificação do estudo

A síndrome metabólica (SM) é cada vez mais prevalente em todo o mundo, começando a ser comparável à pandemia emergente de sobrepeso e obesidade das crianças e adolescentes (Huang *et al.* 2007).

A evidência acumulada entre crianças e adolescentes da prevalência da síndrome metabólica varia entre 4.2 e 9.0%, nos Estados Unidos da América. Entre os jovens britânicos e canadianos, a prevalência situa-se entre 2% e 14%, respectivamente.

Entre populações com sobrepeso e/ou obesas, a prevalência é mais acentuada ( $\approx 50\%$ ) (Atabek *et al.* 2006; Golley *et al.* 2006; Butte *et al.* 2005; Weiss *et al.* 2004; Papadopoulou-Alataki *et al.* 2004; Torok *et al.* 2001). Em estudos com populações pediátricas especiais, como, por exemplo, crianças com maior risco da diabetes, história familiar de diabetes, uma mãe com diabetes gestacional e meninas com síndrome do ovário poliquístico, a prevalência é também elevada (Coviello *et al.* 2006; Boney *et al.* 2005; Silva *et al.* 2005; Cruz *et al.* 2004).

Em Portugal, mais precisamente na Região Autónoma da Madeira (RAM), Rodrigues (2007) e Conceição (2007), no âmbito do projecto de investigação 'Crescer com Saúde na RAM', observaram uma prevalência total da SM de 4.5% e 5.4%, em crianças e adolescentes dos 3-15 anos e 10-15 anos, respectivamente. Campos (2007) reportou, em crianças e adolescentes açorianos, dos 8 aos 18 anos, uma prevalência superior ( $\approx 8\%$ ).

A inexistência de uma definição operacional comum e a prevalência estimativas bastante desiguais da prevalência da SM (Vikram *et al.* 2006; Goodman *et al.* 2004; Rodriguez-Moran *et al.* 2004). No entanto, a sua elevada prevalência, bem como dos seus factores de risco (hiperglicemia, dislipidemias, hipertensão arterial e obesidade), sugere que um número substancial de sujeitos esteja em maior risco de todas as causas de morbilidade e mortalidade de doença cardiovascular (DCV) (Morrison *et al.* 2007; Ford *et al.* 2005; Isomaa *et al.* 2001), diabetes (Lorenzo *et al.* 2003), doença hepática em sujeitos não

alcoólicos (Hamaguchi *et al.* 2005). Por outro lado, estas implicações de saúde, em crianças e adolescentes, constituirão um novo encargo para a saúde pública.

Sintetizando, a síndrome metabólica caracteriza-se, tipicamente, pela presença de três ou mais dos seguintes factores de risco: obesidade (particularmente, a obesidade abdominal), dislipidemias (triglicéridos elevados e baixo colesterol de lipoproteínas de alta densidade, ou HDL), elevada pressão arterial e intolerância à glicose.

A patogénese da síndrome metabólica é complexa e é uma consequência directa das interacções entre os efeitos genéticos e muitas exposições ambientais. A complexidade pode ser ainda mais apreciada, considerando que cada indicador da síndrome metabólica é submetido à sua própria regulação, tanto por factores genéticos como ambientais. As modificações no estilo de vida observadas durante as últimas décadas são responsáveis pela prevalência crescente da síndrome metabólica. De facto, o sedentarismo aliado a uma dieta aterogénica constitui a combinação perfeita que dá origem à síndrome metabólica. Estas variáveis de estilo de vida desordenam a homeostase metabólica e levam aos diversos factores de risco.

Por definição, os fenótipos da SM são determinados pela acção conjunta de múltiplos genes e factores ambientais. Para cada fenótipo, múltiplas causas, tanto genéticas como ambientais, contribuem para a sua mudança. Esta variabilidade é expressa por uma distribuição normal (em forma de sino), reflectindo as diferenças interindividuais numa população. Tratando-se de fenótipos complexos, a sua quantificação nem sempre é fácil.

A Epidemiologia Genética é uma área importante de pesquisa, dotada de conceitos e metodologias que podem e devem ser direccionadas para a quantificação e interpretação da variância existente nos valores dos diferentes fenótipos da SM, no seio de uma população. Pode ser dividida em duas abordagens fundamentais: a abordagem *Top-Down* e a abordagem *Down-Up* (ver Figura 1.1).

A presente pesquisa integra-se no âmbito da abordagem *Top-Down*, que se resume na observação dos fenótipos. A sua principal vantagem é que não necessita de nenhum conhecimento prévio sobre a biologia dos fenótipos para realizar a sua análise. Assim, as famílias nucleares e amostras gêmeares constituem excelentes estratégias para

quantificar a contribuição dos factores genéticos e ambientais de um dado fenótipo, expresso de modo contínuo ou discreto. O cálculo das heritabilidades ( $a^2$ ) e dos factores ambientais, que se dividem em duas subcategorias – o ambiente comum ( $c^2$ ) e o ambiente único ( $e^2$ ) – permitem estimar a magnitude das influências genéticas (Hewitt *et al.* 2001). Contudo, a principal desvantagem consiste em não se poder identificar o(s) gene(s) específico(s) implicado(s) na expressividade do fenótipo.

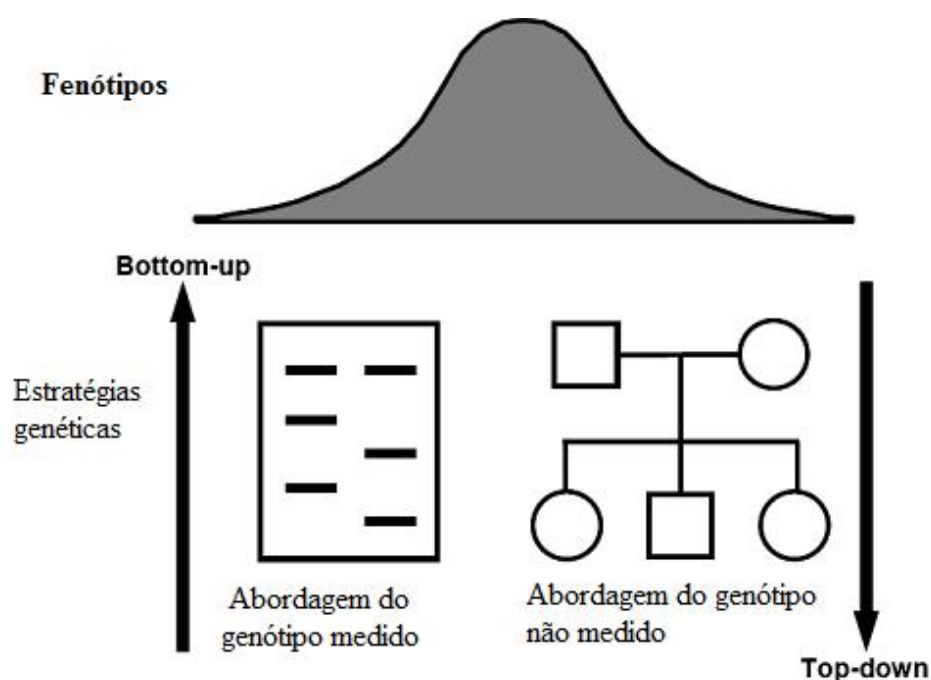


Figura 1.1 Níveis de abordagem em genética para estudar fenótipos de diferentes naturezas (adaptado de Bouchard *et al.* 1997)

As pesquisas gêmeares centradas no estudo da SM reportam alguma informação disponível a nível internacional (Terán-García e Bouchard 2007; Yang *et al.* 2007; Song *et al.* 2006; Butte *et al.* 2005; Heller *et al.* 1993; Hunt *et al.* 1989; Austin *et al.* 1987; e Feinleib *et al.* 1977). De forma concisa, podemos salientar os principais valores das estimativas de heritabilidade ( $a^2$ ) obtidas por vários pesquisadores a nível internacional: perímetro da cintura (PC):  $0.37 < a^2 < 0.81$ ; triglicerídeos (TRI) e colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL):  $0.21 < a^2 < 0.81$ ; pressão arterial sistólica (PAS):  $0.20 < a^2 < 0.70$ , glicose (GLI):  $0.10 < a^2 < 0.65$ . Em Portugal, não encontramos qualquer estudo gêmeo que quantificasse as heritabilidades.

O presente trabalho enquadra-se no vasto território da Epidemiologia, conjugando saberes das Ciências do Desporto e da Saúde Pública. Desenvolve-se no âmbito do estudo ‘Influências Genéticas e Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – O Estudo de Famílias da Madeira’ (GEAFAS).

## 1.2 Tipos de gemelaridade

### 1.2.1 Gémeos dizigóticos

No momento da ovulação podem ser expelidos dois óvulos, e se ambos forem fecundados por dois espermatozóides, os zigotos resultantes darão origem a gémeos dizigóticos (DZ), bivitelinos ou fraternos (do latim, *frater* = irmão). Estes gémeos não apresentam maior similaridade genética entre si do que quaisquer outros irmãos ou irmãs. Por terem origem biovular, os gémeos DZ, designados por fraternos, podem ter o mesmo sexo, i.e., ser ambos do sexo masculino (mm) ou ambos do sexo feminino (ff) ou, ainda, serem discordantes quanto ao sexo (mf).

### 1.2.2 Gémeos monozigóticos

Um outro tipo de gémeos, são os gémeos monozigóticos (MZ), univitelinos e frequentemente denominados por *gémeos idênticos*, apesar de essa designação não ser muito ajustada, visto que a identidade, aqui, se refere ao genótipo e não ao fenótipo, havendo casos em que os pares MZ manifestam grandes diferenças fenotípicas. Estes são geneticamente iguais, pois resultam de um único zigoto, logo são sempre do mesmo sexo, isto é MZ<sub>mm</sub> ou MZ<sub>ff</sub>, como partilharão das mesmas características físicas, como a cor do cabelo e a cor dos olhos, podendo contudo haver uma aparente dissemelhança devido à alimentação (Bryan, 2003).

Um aspecto importante a reter, atendendo aos comentários de muitos pais feitos a respeito da placenta é que esta tem pouco valor para o diagnóstico da generalidade no nascimento, uma vez que os pares de gémeos MZ diamnióticos dicoriónicos apresentam duas placentas. No que aos partos múltiplos diz respeito, trigémeos, tetragémeos ou mais, a exemplo do que ocorre com os pares de gémeos, podem ser monozigóticos ou

resultar de mais de um zigoto. Assim, no caso dos trigêmeos, eles podem ser monozigóticos, dizigóticos ou trizigóticos se oriundos de um único zigoto, de dois zigotos ou de três zigotos, respectivamente. A Figura 2.2. mostra esquematicamente os vários tipos de generalidade.

Zigotos:

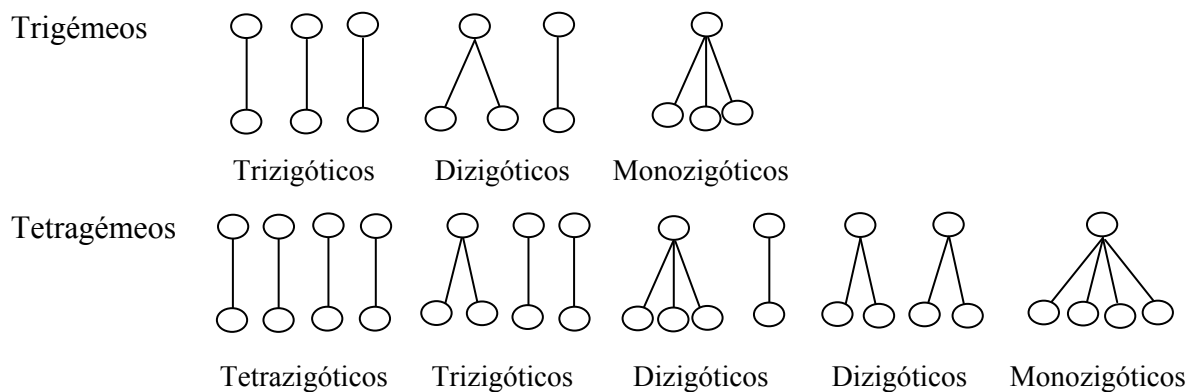


Figura 2.2 Representação esquemática das possíveis gemelaridades

### 1.3 Objectivos de estudo

A presente pesquisa, baseada numa metodologia gemelar, é pioneira na RAM. Os objectivos gerais foram os seguintes:

- 1.º Estimar a magnitude dos efeitos genéticos e ambientais nos indicadores da SM em gémeos MZ e DZ;
- 2.º Estimar a prevalência da SM nos gémeos.
- 3.º Estimar o risco de agregação dos indicadores da SM.

#### 1.4 Estrutura da dissertação

Esta exposição encontra-se dividida em cinco capítulos, sendo diferente do formato mais habitual, uma vez que está estruturada de acordo com um formato designado de escandinavo.

O primeiro capítulo é composto pela introdução, onde são apresentados, sucintamente, o contexto e a pertinência dos temas da nossa pesquisa. Expõe, ainda, os objectivos que pretendemos alcançar.

O segundo capítulo descreve de forma abreviada a metodologia geral: a amostra que serviu de base ao estudo, o delineamento da pesquisa, os aspectos organizativos gerais, os protocolos de avaliação e as variáveis de estudo.

O terceiro e quarto capítulos integram dois artigos com estrutura idêntica, que inclui: o título, o resumo, as palavras-chave, *abstract*, a introdução, o material e os métodos, os resultados, a discussão e as referências bibliográficas. Os artigos são os seguintes: (1) ‘Magnitude dos factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira’; e (2) ‘Agregação familiar no risco da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira’.

O quinto capítulo trata de uma síntese e implicações práticas da presente pesquisa.

O sexto capítulo integra os anexos.

#### 1.5 Referências bibliográficas

Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S (2006). *Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents*. Diabetes Res Clin Pract 72: 315-321.

Austin MA, King M-C, Bawol RD, Hulley SB, Friedman GD (1987). *Risk factors for coronary heart disease in adult female twins: genetic heritability and shared environmental influences*. Am J Epidemiol 125: 308-318.

- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR (2005). *Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics 115: 290-296.
- Bouchard C, Malina R, Pérusse L (1997). *Genetics of fitness and physical performance*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers.
- Bryan E (2003). *Gêmeos, trigêmeos e mais... Natureza, desenvolvimento e cuidados*. Coimbra: Quarteto Editora.
- Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, Bastarrachea R, Smith EO (2005). *Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children*. Pediatr Res 58: 1243-1248.
- Campos M (2007). *A importância da actividade física e o risco de síndrome metabólica. Dados de crianças, jovens, adultos e famílias da Região Autónoma dos Açores*. Porto: Campo M. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.
- Conceição L (2007). *Síndrome Metabólica, sobrepeso, obesidade e rede de bufetes saudáveis. Um estudo epidemiológico na Região Autónoma da Madeira*. Funchal: Conceição L. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade da Madeira.
- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A (2006). *Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 91: 492-497.
- Cruz ML Weigensberg MJ, Huang TT-K, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI (2004). *The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab 89: 108-113.
- Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, Kannel WB, Rosenman R, Schwartz JT, Wagner JO (1977). *The NHLBI twin study of*

*cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results.* Am J Epidemiol 106: 284-295

Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig D, S. Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N (2004). *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Circulation 110: 2494-2497.

Ford ES (2005). *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence.* Diabetes Care 28: 1769-1778.

Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM (2004). *Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents.* J Pediatr 145: 445-451.

Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA (2006). *Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study.* Int J Obes 30: 853-860

Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda T, Ida K (2005). *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease.* Ann Intern Med 143: 722-728.

Heller DA, Faire U, Pedersen NL, Dahlen C, McClearn GE (1993). *Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins.* NEJM 328: 1150-1156.

Hewitt, J.; Emde, R.; Plomin, R. (2001). *The Twin Method: What we can Learn from a Longitudinal Study.* In: Emde, R.; Hewitt, J. *Infancy to Early Childhood: genetic and environmental influences on development change.* Oxford University Press.

Huang TT-K, Ball GD, Franks PW (2007). *Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges.* Appl Physiol Nutr Metab 32: 13-22.

- Hunt SC, Hasstedt SJ., Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR (1989). *Genetic heritability and common environmental components of in Utah pedigrees and twins resting and stressed blood pressures, lipids and body mass index*. Am J Epidemiol 129: 625-638.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen M-R, Groop L (2001). *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care 24: 683-689.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM (2003). *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes*. Diabetes Care 26: 3153-3159.
- Morrison JA, Friedman LA, McGuire CG (2007). *Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow-up study*. Pediatrics 120: 340-345.
- Papadopoulou-Alataki E, Papadopoulou-Legbelou K, Doukas L, Karatzidou K, Pavlitou-Tsiontsi A, Pagkalos E (2004). *Clinical and biochemical manifestations of syndrome X in obese children*. Eur J Pediatr 163: 573-579.
- Rodrigues A (2007). *Prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes madeirenses: associação com excesso de peso e obesidade, aptidão física e características parentais*. Funchal: Rodrigues A. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade da Madeira.
- Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, Guerrero-Romero F (2004). *Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10–18 years*. Diabetes Care 27: 2516-2517.
- Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA (2005). *Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes*. Diabetes Care 28: 716-718.
- Terán-García M, Bouchard C (2007). *Genetics of the metabolic syndrome*. Appl Physiol Nutr Metab 32:89-114.

- Torok K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D (2001). *Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome*. Int J Obes Relat Metab Disord 25: 966-970.
- Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Luthra K, Wasir JS, Dhingra V (2006). *Heterogeneous phenotypes of insulin resistance and its implications for defining metabolic syndrome in Asian Indian adolescents*. Atherosclerosis 186: 193-199.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S (2004). *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med 350: 2362-74.
- Yang W, Kelly T, He J (2007). *Genetic epidemiology of obesity*. Epidemiol Rev 29: 49-61.

**Metodologia geral**

## 2 Metodologia Geral

### 2.1 Amostra

Os dados da presente pesquisa provêm do estudo ‘Influências Genéticas e de Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – o estudo de famílias da Madeira’ (GEAFAS). Dos 434 sinalizados em todas as escolas da RAM, foram avaliados um total de 219 gemelaridades ( $\approx 50.5\%$ ): 209 pares ( $\approx 48.2\%$ ), 8 trios ( $\approx 1.8\%$ ) e 2 múltiplos ( $\approx 0.5\%$ ) (ver Figura 2.1). A amostra cobre a Região Autónoma da Madeira (ilha da Madeira e Porto Santo). Nos dois estudos que compõem a presente dissertação (*Agregação familiar no risco da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira; Magnitude dos factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira*) foram estudados 207 pares de gémeos (84 pares de gémeos monozigóticos e 123 pares de gémeos dizigóticos), o que perfaz um total de 414 sujeitos, 204 rapazes e 210 raparigas dos 3 aos 18 anos.

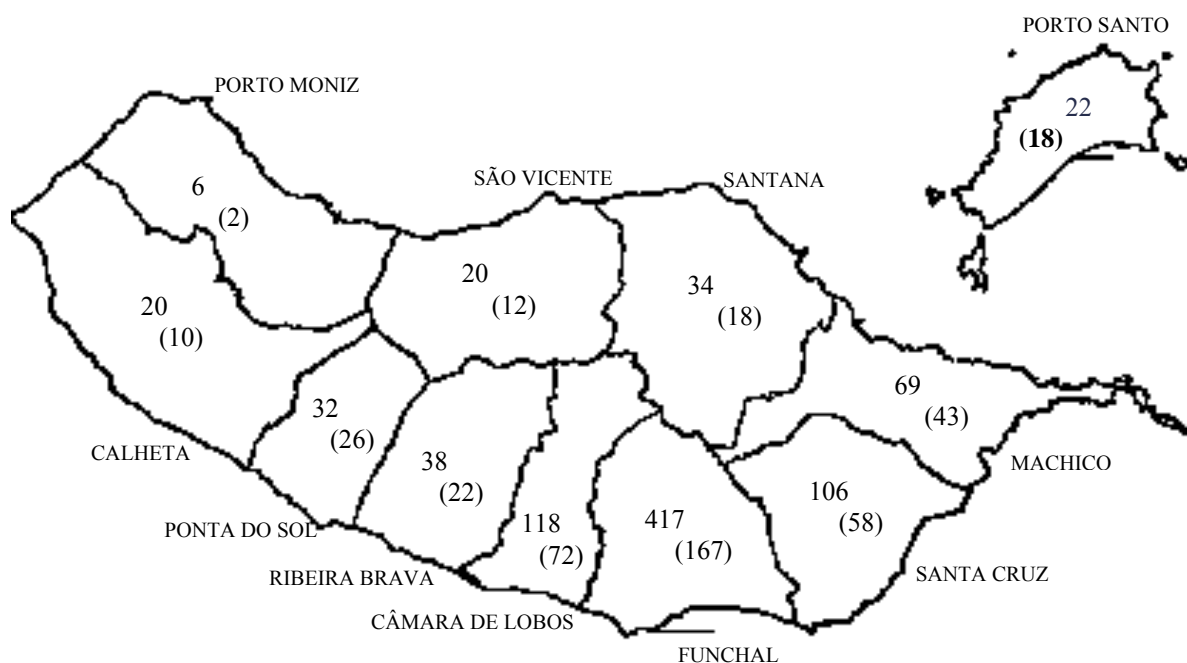


Figura 2.1 Distribuição do total de gémeos identificados e avaliados por concelho da RAM.

Numa primeira fase, procedeu-se à identificação das escolas com base no documento 'Escolas da Região Autónoma da Madeira – Ano Lectivo 2006/07' (Secretaria Regional da Educação e Cultura – Direcção Regional de Ensino). A amostra incluiu noventa e seis escolas do Pré-escolar, 1.º Ciclo, 2.º e 3.º Ciclos e Secundário.

Quadro 2.1 Distribuição da amostra por concelho da RAM, grupos gemelares e sexo

	Concelho	Níveis de Ensino																				FE	Total por Concelho				
		Pré-escolar						1.º Ciclo						2.º, 3.º Ciclos						Secundário							
		mm	mf	ff	mmf	fff	mmmm	mm	mf	ff	mmm	mff	fff	mm	mf	ff	mmm	mmf	mmmf	mm	mf			ff	mmmf	mm	mf
CA	I						2	1	2				1	1						3							10
	A						1		2				1	1													5
CL	I	1	3	1			6	11	13	1	1		4	3	10					1	2	1				58	
	A						6	8	8	1	1		3	1	6						1					35	
FX	I	18	16	9	1	1	1	31	28	27	1	1	1	12	6	15			1	15	4	16				204	
	A	1					19	11	16	1	1	1	4	4	8			1	6	2	6					81	
MA	I	3	2	1			3	3	8				2	2	2		1		3	1	2		1		34		
	A	2	1				2	3	4				2		2		1		2		1		1		21		
PDS	I	1					2	2	5				3		3											16	
	A						2	2	3				3		3											13	
PM	I							1	1													1				3	
	A							1																		1	
PS	I	1	1				2		2				4		1											11	
	A	1	1				2		1				3		1											9	
RB	I	4					3	3	2						3	1			2		1					19	
	A						3	2	1						2	1			1		1					11	
SC	I	2	4	6		1	7	6	8				6	2	5				1		4			1	53		
	A	1	1	2		1	4	4	7				1	2	4						1			1	29		
SA	I	1	2	2				3	2				2	1					1		3				17		
	A		1					2	1				2	1							2				9		
SV	I						1	1	1										2	1	1	1	1		9		
	A							1	1										1		1	1			5		
Total	I	31	28	19	1	2	1	57	59	71	2	2	1	34	15	39	1	1	1	28	8	29	1	2	1	434	
	A	6	3	2		1		39	34	44	2	2	1	19	9	26	1	1	1	10	3	12	1	1	1	219	

Legenda: (FE) fora do ensino; (m) sexo masculino; (f) sexo feminino; (I) identificados; (A) avaliados; (CA) Calheta; (CL) Câmara de Lobos; (FX) Funchal; (MA) Machico; (PDS) Ponta do Sol; (PM) Porto Moniz; (PS) Porto Santo; (RB) Ribeira Brava; (SC) Santa Cruz; (SA) Santana; (SV) São Vicente.

A Figura 2.1 procede à representação cartográfica do universo de estudo por concelho e o número de situações de gémeos avaliadas. O Quadro 2.1 apresenta informação suplementar sobre o número de situações de gémeos identificados e avaliados por concelho, grupos gemelares e sexo.

## 2.2 Delineamento da Pesquisa

O presente trabalho é composto por dois estudos empíricos de natureza observacional e transversal. Os 207 pares de gémeos (414 sujeitos) envolvidos no GEAFAS foram avaliados/medidos apenas uma vez no tempo.

## 2.3 Determinação da gemelaridade

Um pré-requisito essencial para todo o tipo de pesquisas cuja amostra seja constituída por gémeos, prende-se com a conformidade e integridade da metodologia utilizada na determinação da zigotia. Concretamente, para a determinação da zigotia são utilizados métodos diferentes que podem ser arrumados em dois grupos de determinação da gemelaridade – o directo e o indirecto.

No estudo do GEAFAS, a determinação da zigotia foi diagnosticada com recurso a dois métodos:

- Método indirecto: através da aplicação do questionário de zigotia proposto por Peeters *et al.* (1998), respondido pelas mães que recolhe informação diversa relativamente à similaridade/diferença entre os gémeos e sua identificação por diferentes grupos de pessoas.
- Método directo: através da análise do DNA, com recurso a uma recolha de sangue a cada um dos membros de cada par, possibilita a determinação automática do tamanho dos fragmentos específicos ampliados por PCR relativamente aos *loci* altamente polimórficos (STRs ou micro-satélites). Os

genótipos gerados para uma bateria mínima de 16 destes marcadores permitem o cálculo da probabilidade de monozigotia (ver anexo 1).

Na presente dissertação recorreremos apenas ao método directo.

## 2.4 Protocolos de avaliação

### 2.4.1 Critérios utilizados na definição da síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é definida como a agregação, num indivíduo, de 3 ou mais factores de risco de doença cardiovascular tais como: obesidade, em particular da região abdominal, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão.

Face à inexistência de um critério universal de diagnóstico da SM, no presente estudo a prevalência da SM foi definida de acordo com as linhas orientadoras de um painel de especialistas do ‘*National Institute of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - Adult Treatment Panel III*’ (NCEP-ATP III) (Ferranti *et al.* 2004): a co-ocorrência de qualquer de três anormalidades cardiovasculares mencionadas no Quadro 2.2.

Quadro 2.2 Definição da síndrome metabólica utilizada no GEAFAS

Factores de risco	Valor de corte <sup>‡</sup>
Hipertensão	> Percentil 90 <sup>†</sup> para cada idade, sexo e altura <sup>‡</sup>
Glicose elevada em jejum	≥ 110 mg/dl em jejum
Baixo colesterol HDL	< 50 mg/dl ou < 45 mg/dl se rapaz com 15-19 anos
Hipertrigliceridemia	≥ 100 mg/dl
Obesidade central (Perímetro da cintura)	> Percentil 75 para cada idade e sexo <sup>§</sup>

<sup>†</sup>Retirado de Ferranti *et al.* (2004).

<sup>†</sup> O valor da pressão arterial sistólica foi determinado através do *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents* (1996).

<sup>‡</sup> O percentil da altura foi determinado pelas curvas estandardizadas de crescimento (National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000).

<sup>§</sup> Os valores utilizados foram os referenciados por Fernandez *et al.* (2004).

#### 2.4.1.1 Pressão Arterial

A medição da pressão arterial foi efectuada de acordo com o protocolo descrito pelo grupo '*National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents*' (NHBPEP, 1996). Esta medição/avaliação foi efectuada com um esfigmomanómetro electrónico (marca OMRON M6 – HEM-7001-E), por três elementos do GEAFAS, no Núcleo de Imagem Diagnóstica. Todos os indivíduos foram avaliados sentados, com o braço direito apoiado ao nível do coração e após 20 minutos de repouso. As crianças foram instruídas para relaxar e não falar durante a avaliação. Foram realizadas duas medições, no mínimo, aferindo-se o valor médio entre ambas desde que a diferença não excedesse 5 mmHg. A selecção da braçadeira [pequena (17-22 cm), média (23-32 cm) e grande (32-42 cm)] teve em atenção o perímetro do braço e a idade dos sujeitos.

#### 2.4.1.2 Glicose, colesterol de lipoproteínas de alta densidade e triglicérides

Os indicadores da síndrome metabólica foram tratados por Técnicos do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Francisco Henriques de Gouveia. A recolha de sangue por punção venosa a todos os participantes no GEAFAS realizou-se no Núcleo de Imagem Diagnóstica, situado na Rua 5 de Outubro nº 115, r/c, 9000-216 Funchal por técnicos do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Francisco Henrique de Gouveia, em jejum (mais de 8 horas), entre as 8h30 e as 9h30. Para o efeito utilizaram-se agulhas, seringas e tubos de colheita. Após a recolha de 7 ml de sangue (4 ml para avaliação dos parâmetros bioquímicos da SM e 3 ml para a determinação da zigotia) da veia antecubital para um tubo seco com sílica gel, i.e., um acelerador da separação do soro, os tubos foram identificados e transportados para o Laboratório situado na Rua João Gago 10, 1º Andar, 9000-071 Madeira. Após uma hora de repouso, procedeu-se à separação do soro por centrifugação à temperatura ambiente, durante 15 minutos, a 3500 rotações por minuto.

A GLI, o colesterol [total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e HDL] e os TRI foram quantificados num aparelho automático de bioquímica (modelo – Cobas Integra 800 da Roche). A GLI foi medida pelo método enzimático (GOD-PAP) (Trinter, 1969) e os TRI, juntamente com o colesterol HDL, pelo método colorimétrico enzimático

(GPO-PAP) (Gowan *et al.* 1983) e (CHOD-PAD) (Penttila *et al.* 1981). Os valores de TRI, colesterol HDL e GLI plasmática dos indivíduos foram obtidos através de análises sanguíneas.

#### 2.4.2 Crescimento físico humano

As características somáticas investigadas no GEAFAS incluem (1) a altura, peso e comprimento dos segmentos; (2) diâmetros ósseos; (3) perímetros musculares e (4) pregas de adiposidade subcutânea.

Os procedimentos de medida são idênticos aos descritos no *Leuven Growth Study - Growth and Fitness of Flemish Girls* (Claessens *et al.* 1990). Para os perímetros da cintura e anca tivemos como referência as indicações fornecidas por Norton e Olds (1996). Todas as medições se efectuaram do lado esquerdo do corpo. Para evitar problemas com as roupas e para melhor visualizar os pontos antropométricos, os sujeitos foram medidas/avaliados em fato de banho ou calções (duas peças para as raparigas).

Nos dois estudos que compõem a presente dissertação apenas consideramos as avaliações da altura, o peso corporal e o perímetro da cintura. A altura foi medida com o antropómetro de Martin (marca GPM; campo de aplicação, 0 – 2100 mm; peso 1,450 kg) (2 conjuntos) como a distância entre o vértex e o solo. A todos os sujeitos foi-lhes explicado a posição antropométrica (descalços, com os pés juntos pelos calcanhares, os braços pendentes ao longo do corpo, as palmas das mãos encostadas às coxas e a cabeça no plano de Frankfurt). Para quantificar o peso corporal utilizámos uma balança portátil com aproximação a 0.1 kg (marca Seca alpha modelo 770). Os indivíduos colocaram-se no centro da plataforma com o peso corporal distribuído sobre os dois pés e descalços. O perímetro da cintura foi efectuado com uma fita métrica (marca Holtain; campo de aplicação 148.5 cm) considerando o ponto de menor circunferência acima do umbigo, entre o bordo da grade costal inferior e as cristas ilíacas, estando os indivíduos em posição antropométrica, com o abdómen relaxado e os braços relaxados ao lado do corpo. No caso de não ser visível o ponto mais estreito do tronco, a medição foi

efectuada no ponto médio entre estas duas referências. A sua medição foi realizada, duas vezes, no final de uma expiração normal, com uma fita métrica em torno do perímetro pretendido, de forma a ficar justa, sem apertar, tendo-se considerado a média das duas medições (desde que a diferença entre estas não fosse superior a 5 mm). O seu valor foi registado em centímetros.

## 2.5 Aspectos organizativos gerais

O projecto 'Influências Genéticas e de Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde – o estudo de famílias da Madeira' foi aprovado pela Universidade da Madeira – Departamento de Educação física e Desporto, Universidade do Porto – Faculdade de Desporto e Secretaria Regional na Educação e Cultura – Direcção Regional de Ensino. O referido projecto está inserido no Centro de Estudos da Macaronésia – Ciências da Vida e da Terra (CEM/UMA) que é a Unidade de Investigação responsável pela execução do projecto.

O projecto foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior) no âmbito do Programa operacional Ciência e Inovação 2010 (referência POCI/DES/56834/2004), e tem como investigadores principais o Prof. Doutor António Manuel Dias Brehm, investigador da Universidade da Madeira (UMa) do Departamento de Biologia (DB); Professor Doutor Duarte Luís de Freitas, Investigador Responsável do Projecto, da UMa do Departamento de Educação Física e Desporto (DEFD); Professor Doutor José António Ribeiro Maia, Prof. Catedrático da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto; Prof. Doutora Maria João Almeida, investigadora na UMa, do DEFD; e o Prof. Doutor Miguel Carvalho, investigador na UMa do DB, que assumem toda a liderança do projecto e se responsabilizam pelo controlo da qualidade de tudo o que é realizado e escrito sobre o mesmo. Acrescentamos, ainda, a colaboração do Dr. António Rodrigues, Dr. Celso Silva, Dra. Carmo Faria, Professor Doutor Gaston Beunen e a Professora Doutora Martine Thomis, ambos da *Katholieke Universiteit Leuven*.

Primeiramente, foram estabelecidos contactos com a Secretaria Regional de Educação e Cultura, Dr. Francisco Fernandes (Secretário Regional de Educação), e Dr. Rui Anacleto Alves (Director Regional de Educação) dando a conhecer o projecto. Ao longo de 5 meses procedemos à preparação e treino da equipa de campo: (1) aulas teóricas (antropometria, testes motores e actividade física); (2) aulas práticas, no Laboratório de Crescimento e Desenvolvimento da Universidade da Madeira; (3) aplicação dos protocolos de avaliação entre colegas; (4) aplicação em crianças e, (5) treinos regulares por 3 semanas.

A fase de preparação e treino da equipa de campo culminou com o estudo piloto. Os objectivos foram vários: (1) conhecer a resposta da equipa de campo numa situação real de avaliação/medição, (2) calcular a fiabilidade dos resultados de avaliação, (3) retirar indicações sobre a disposição dos materiais e (4) contabilizar o tempo despendido na medição/avaliação. No estudo piloto foram avaliados 27 pares de gémeos (6 – 17 anos de idade) e 46 adultos (19 – 77 anos de idade). Os mesmos indivíduos foram reavaliados nas mesmas condições com 1 semana de intervalo. Para o estudo da fiabilidade foram calculados os coeficientes de correlação intraclasse (R). Nas variáveis do crescimento físico humano (peso, altura e PC) observamos coeficientes de correlação compreendidos entre 0,988 e 0,999, o que mostra uma elevada precisão de avaliação/medição da equipa de campo.

Em paralelo, realizaram-se reuniões com os responsáveis do Laboratório de Análise Clínicas Dr. Francisco Henriques de Gouveia e do Núcleo de Imagem e Diagnóstica no sentido de definir estratégias para a recolha de sangue, realização dos raio-X e avaliação do conteúdo e densidade mineral óssea.

O levantamento da população de gémeos na RAM decorreu no último trimestre de 2006 e Janeiro de 2007. Procedemos à elaboração das fichas de registo para recolha de informação da antropometria (ver anexo 2), síndrome metabólica (ver anexo 3) e zigotia. A totalidade das Escolas da RAM (Ensino Público e Privado;  $n = 236$ ) foram visitadas e captada a informação sobre o nome, turma, ano, data de nascimento, nome dos pais, endereço e contacto telefónico dos pares, trios e quadras de gémeos. Tal tarefa foi desenvolvida após emissão de uma credencial pela Direcção Regional de Educação

(DRE) autorizando os elementos da equipa de campo e o investigador responsável (Prof. Doutor Duarte Luís de Freitas) a contactar os órgãos de gestão dos estabelecimentos de Ensino (ver anexo 4). Em adição, procedemos à concepção do logótipo do estudo.

O projecto foi apresentado publicamente na Universidade da Madeira em Abril de 2007. Estiveram presentes neste evento os responsáveis das instituições implicadas no projecto, nomeadamente: Prof. Doutor António Manuel Dias Brehm, Vice-Reitor da Universidade da Madeira; Dr. Francisco Fernandes, Secretário Regional de Educação e Cultura; Professor Doutor José António Ribeiro Maia, Prof. Catedrático da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto; Professor Doutor Gaston Beunen, Professor Catedrático da *Katholieke Universiteit Leuven*; Dr. Maurício Melim, Director Regional de Planeamento e Saúde Pública; Prof. Doutor Miguel Ângelo Carvalho, Coordenador da Unidade de Investigação - Centro de Estudos da Macaronésia – Ciências da Vida e da Terra; Prof. Doutor Duarte Luís de Freitas, Investigador Responsável do Projecto e Prof. Doutor Helder Lopes, Presidente do Departamento de Educação Física e Desporto.

O início do trabalho coincidiu com novo contacto em todas as escolas junto das respectivas Direcções Executivas a fim de operacionalizar uma aproximação às famílias com gémeos. Foram agendadas reuniões em que se procedia à apresentação e esclarecimento do estudo, os procedimentos aplicados nas avaliações, os propósitos, assim como os pais expressavam o seu interesse e autorização de participarem ou não. Foram também entregues fichas de informação ao sujeito (ver anexo 5). Após aprovação dos pais, era pré-marcado um novo encontro, posteriormente confirmado telefonicamente, agora com toda a família participante, na Clínica de Santa Catarina onde eram efectuadas as primeiras avaliações/medições: (1) a recolha do sangue em jejum, (2) a antropometria, (3) a osteodensitometria (DEXA), (4) a pressão arterial e (5) o raio-X à mão e punho. As restantes avaliações foram efectuadas no Laboratório de Crescimento e Desenvolvimento da Universidade da Madeira – Departamento de Educação Física e Desporto. A equipa de campo assumiu os transportes das famílias que não disponham de meios próprios para se deslocar ao local das avaliações.

O projecto obteve um parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Central do Funchal. Todos os participantes foram informados acerca da natureza e propósitos do estudo. Foram obtidos consentimentos informados dos Encarregados de Educação para a participação dos seus filho(a)s no GEAFAS (ver anexo 6).

## 2.5 Referências Bibliográficas

Claessens A, Vanden E, Renson R, Gerven V (1990). *The description of tests and measurements*. In: Simons J, Beunen GP, Renson R, Claessens AL, Vanreusel B, Lefevre JA (eds). *Growth and fitness of Flemish girls – The Leuven Growth Study*. HKP Sport Science Monograph Series; 3, Chapter 4. Champaign: Human Kinetics Books, 21-39.

Fernández J, Redden D, Allison D (2004). *Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents*. J Pediatr 145: 439-444.

Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N (2004). *Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation 110: 2494-2497.

Gowan M, Artiss D, Standbergh D, Zark B (1983). *A peroxidase coupled method for the calorimetric determination of serum triglycerides*. Clin Chem 29: 538-542.

National Center for Health Statistics, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). *Stature-for-age and weight-for-age percentiles*. Disponível em: <http://brightfutures.org/bf2/pdf/pdf/GrowthCharts.pdf>. Acesso em Maio de 2008.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents (1996). *Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: a working group*

*report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics* 98: 649-658.

Norton K, Olds T (1996). *Anthropometrica – A textbook of body measurement for sport and health courses*. Sydney: University of New South Wales Press.

Peeters H, Gestel SV, Vlietinck R, Derom C, Derom R (1998). *Validation of a telephone zygosity questionnaire in twins of known zygosity*. *Behavioral Genetics* 28: 159-163.

Penttila L, Voutilainen E, Laitinen P, Juutilainen P (1981). *Comparison of different analytical and precipitation methods for direct estimation of serum high-density lipoprotein cholesterol*. *Scand J Clin Lab Invest* 41: 353-360.

Trinder P. (1969). *Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor*. *Ann Clin Biochem* 6: 24-27.

**Magnitude dos factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da  
síndrome metabólica.**

**Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira**

## Resumo

Os objectivos da presente pesquisa foram os seguintes: (1) estimar a heritabilidade das componentes da síndrome metabólica (SM) em gémeos madeirenses e (2) identificar o grau de homogeneidade entre os pares de gémeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ).

A amostra envolveu 207 pares de gémeos (84 MZ e 123 DZ), dos 3 aos 18 anos, que participaram no projecto de investigação ‘Influências Genéticas e de Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde: o Estudo de Famílias da Madeira’. As características somáticas incluem a altura, o peso corporal e o perímetro da cintura (PC). A SM inclui a hipertensão, glicose elevada em jejum, baixo colesterol lipoproteico de elevada densidade, hipertrigliceridemia e obesidade central. Os pontos de corte utilizados para definir a SM foram sugeridos por Ferranti *et al.* (2004). A análise dos dados foi efectuada no STATA 10 e no TWINAN 92. O nível de significância foi mantido em 5%.

O colesterol de elevada densidade (HDL) apresenta a correlação mais elevada (0.857) nos gémeos MZ, seguindo-se o PC (0.807), triglicéridos (TRI) (0.713), pressão arterial sistólica (PAS) (0.564) e a glicose (GLI) (0.559). Os valores correspondentes para os gémeos DZ são: colesterol HDL (0.531), TRI (0.413), GLI e PAS (0.308) e PC (0.264). As estimativas dos efeitos genéticos foram as seguintes: PC ( $a^2 = 0.80$ ), seguido da TRI ( $a^2 = 0.61$ ), PAS ( $a^2 = 0.59$ ), GLI ( $a^2 = 0.55$ ) e colesterol HDL ( $a^2 = 0.34$ ). O ambiente comum exerceu uma moderada influência sobre o colesterol HDL (44.0%). As estimativas dos efeitos do ambiente único da GLI, PAS, TRI, colesterol HDL e PC foram 0.45, 0.41, 0.39, 0.22 e 0.20, respectivamente. Tomados em conjunto, estes resultados demonstraram a importante susceptibilidade genética subjacente à SM.

A variação fenotípica da SM nos gémeos madeirenses é predominantemente influenciada por factores genéticos. Estes resultados provêm evidências que podem suportar um trabalho futuro na cartografia dos *loci* susceptíveis para a SM.

Palavras-chave: gémeos, síndrome metabólica, heritabilidade, efeitos ambientais.

## Abstract

The aims of the present research were as follows: (1) to estimate the heritability of components of the metabolic syndrome (MS) in madeiran twin and (2) to identify the degree of homogeneity between monozygotic and dizygotic twins.

The study involved 207 pairs of twins (84 MZ and 123 DZ) comprehending the ages of 3 to 18, who participated in the research project “Genetic Influence and Involvement in the Physical Activity, Fitness and Health: the Study of Families from Madeira”. The somatic characteristics include height, corporal weight and the waist perimeter (WP). The Metabolic Syndrome includes hypertension, high fasting glucose, low lipoprotein cholesterol of high density, hypertriglyceridemia and central obesity. The cutting points used to define the MS were suggested by Ferranti *et al.* (2004). The data analysis was done in STATA 10 and TWINAN 92. The significance level was maintained in 5%.

High density cholesterol (HDL) shows the highest correlation (0.857) in MZ twins, followed by the WP (0.807), triglycerides (TRI) (0.713), systolic blood pressure (SBP) (0.564) and glucose (GLI) (0.559). The corresponding values in DZ twins are: HDL cholesterol (0.531), TRI (0.413), GLI (0.308) and SBP (0.264).

The estimative of the genetic effects were: PC ( $a^2 = 0.80$ ), followed by TRI ( $a^2 = 0.61$ ), SBP ( $a^2 = 0.59$ ), GLI ( $a^2 = 0.55$ ) and cholesterol HDL ( $a^2 = 0.34$ ).

The common environment had a mild influence on HDL cholesterol (44%). The estimative of effects of the single environment of the GLI, SBP, TRI, HDL cholesterol and WP were 0.45, 0.41, 0.22 and 0.20, respectively. Taken as a whole set, these results show the important genetic susceptibility attained to the MS.

The phenotypical variation of the MS in Madeira twins is mainly influenced by genetic factors. These results give evidence that can support a future work on the cartography of the susceptible loci to the MS.

Key words: twins, metabolic syndrome, heritability, environmental effects

### 3.1 Introdução

A síndrome metabólica (SM) é definida por um *cluster* de factores de risco de origem metabólica, nomeadamente, a obesidade, a dislipidemia [triglicéridos elevados e baixo colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL)], a hipertensão arterial e a resistência à insulina. A agregação destes factores de risco é uma realidade em crianças e adolescentes dos vários continentes.

Cerca de 1 milhão de adolescentes norte-americanos apresentam SM, sendo a prevalência mais elevada nos rapazes comparativamente às raparigas (Cook *et al.* 2003). Ferranti *et al.* (2004) observaram que uma em cada dez crianças norte-americanas apresenta SM. A prevalência da SM parece, também, aumentar, à medida que se elevam os valores de gordura corporal total, sobretudo a gordura abdominal (Weiss, 2004; Cook *et al.* 2003). Em crianças e adolescentes portugueses, designadamente da Região Autónoma da Madeira, Conceição (2007) e Rodrigues (2007) observaram uma prevalência da SM situada entre 5.4% e 4.5%.

Existe evidência acumulada para uma associação dos indicadores da SM a várias doenças crónicas na idade adulta, tais como a cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, doença do fígado em sujeitos não alcoólicos e problemas renais (Jiang e Torok, 2008; Katzmarzk, 2007; Velasquez-Mieyer *et al.* 2007; Li *et al.* 2006; Grundy, 2005; Laukkanen *et al.* 2004).

Uma vasta panóplia de pesquisas internacionais tem revelado um forte contributo dos factores genéticos na agregação dos factores de risco da SM. Butte *et al.* (2005), numa amostra de crianças hispânicas, observaram estimativas de heritabilidade de 42%, 54%, 64%, 32% e 62%, no perímetro da cintura (PC), triglicéridos (TRI), colesterol HDL, pressão arterial sistólica (PAS) e glicose (GLI), respectivamente. Ao nível dos lípidos, Mastropaolo *et al.* (2001) referem valores de heritabilidade de 24% em gémeos dos 2 aos 4 anos. Heritabilidades compreendidas entre 21% e 81% para os lípidos foram igualmente referidas por Heller *et al.* (1993), Hunt *et al.* (1989), Austin *et al.* (1987) e Feinleib *et al.* (1977). Para a PAS, Terán-García e Bouchard (2007) e Song *et al.* (2006) apresentaram estimativas situadas entre 22% e 62% vs 20% e 70%. Terán-García e Bouchard (2007) referem, também, estimativas de heritabilidade para a GLI em jejum

no intervalo 10 a 75%. De modo similar, Mayer *et al.* (1996) encontraram um valor de 53% para a insulina.

Há um trabalho substancial no âmbito da Epidemiologia Genética (fases 3 e 4), baseada na metodologia *bottom-up* com pesquisas de varrimento do genoma (do inglês *genome wide linkage*) e/ou com genes candidatos e esta entidade clínica. Tang *et al.* (2003) identificaram um *linkage* significativo no cromossoma 2 e Arya *et al.* (2002), no cromossoma 6. Também foram observados *linkage* sugestivos em diferentes regiões dos cromossomas 1, 12, 14 e 15 (Tang *et al.* 2002). Um quadro semelhante tem sido reportado para genes candidatos (Terán-García e Bouchard, 2007; Meirhaeghe *et al.* 2005).

Num outro contexto, os factores de envolvimento, como sejam a inactividade física e uma dieta aterogénica, estão associados a uma prevalência mais elevada na SM (Grundy, 2007; Huang *et al.* 2007).

Não obstante a informação disponível, é a primeira vez que um estudo gemelar é realizado no País, mais concretamente na RAM, acerca da relevância dos factores genéticos na SM. O pioneirismo deste trabalho é fruto de uma trajectória interdisciplinar centrada no projecto GEAFAS, que cruza informação marcadamente epidemiológica, genética, auxológica, das aptidões físico-motoras e comportamentais (concretamente a actividade física). Os propósitos do presente estudo são os seguintes: (1) estudar a agregação familiar nos diferentes indicadores da síndrome metabólica de crianças e adolescentes madeirenses e (2) estimar a magnitude dos respectivos efeitos genéticos e ambientais.

## 3.2 Material e métodos

### 3.2.1 Amostra

Os dados da actual pesquisa provêm do projecto de investigação ‘Influências Genéticas e de Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde: o Estudo de Famílias da Madeira’ (GEAFAS). A amostra original é constituída por três gerações. Contudo, para este estudo só consideramos elementos da 3.<sup>a</sup> geração, constituída por 207 pares de

gémeos (84 MZ e 123 DZ), residentes na RAM. A distribuição da amostra por concelho e zigotia e por idade, sexo e zigotia é apresentada nos Quadros 3.1 e 3.2, respectivamente.

### 3.2.2 Delineamento de pesquisa

Esta averiguação é de natureza transversal. Os 207 pares de gémeos ( $n = 414$ ) foram avaliados / medidos apenas uma vez no tempo.

Quadro 3.1 Distribuição dos elementos da amostra por concelho da RAM e zigotia.

Concelhos	Pares	Zigotia				
		MZ <sub>m</sub>	MZ <sub>f</sub>	DZ <sub>m</sub>	DZ <sub>f</sub>	DZ <sub>mf</sub>
Calheta	5	-	2	2	-	1
Câmara de Lobos	34	9	7	2	5	11
Funchal	78	14	14	16	15	19
Machico	20	5	3	2	4	6
Ponta do Sol	13	4	2	1	4	2
Porto Moniz	1	-	-	-	-	1
Porto Santo	8	3	1	3	-	1
Ribeira Brava	11	3	3	2	1	2
Santa Cruz	27	4	7	3	6	7
Santana	8	1	2			5
São Vicente	2	-	-	-	1	1
Total	207	43	41	31	36	56

MZ = monozigóticos; DZ = dizigóticos; m = masculino; f = feminino.

O projecto de investigação GEAFAS foi aprovado pela Universidade da Madeira e pela comissão de ética do Hospital Central do Funchal. Desenvolveu-se em parceria com a Universidade do Porto e o Governo da Região Autónoma da Madeira. Todos os participantes foram informados acerca da natureza do estudo e autorizações escritas

foram obtidas dos pais e/ou responsáveis legais e de quem foram obtidos consentimentos informados.

### 3.2.3 Definição da SM e avaliação das componentes

Um indivíduo apresenta SM quando possui três ou mais factores de risco, que são definidos por valores de corte providenciados quer por especialistas na área, quer por organismos internacionais de elevada reputação em termos de saúde. Os factores de risco e os pontos de corte aqui utilizados foram sugeridos por Ferranti *et al.* (2004) e são apresentados no Quadro 3.3.

Quadro 3.2 Distribuição dos elementos da amostra por idade, sexo e zigotia

Idade	Zigotia					Total
	MZ <sub>m</sub>	MZ <sub>f</sub>	DZ <sub>m</sub>	DZ <sub>f</sub>	DZ <sub>mf</sub>	
3	1	-	-	-	-	1
4	2	-	-	1	-	3
5	2	3	-	3	4	12
6	1	1	4	2	9	17
7	4	6	4	4	9	27
8	4	4	6	2	9	25
9	5	5	3	5	4	22
10	2	5	3	6	5	21
11	3	1	3	2	4	13
12	9	2	-	4	1	16
13	1	3	4	2	4	14
14	3	2	2	3	3	13
15	2	3	1	1	2	9
16	3	1	1	-	-	5
17	-	3	-	1	1	5
18	1	2	-	1	-	4
Total	43	41	31	37	55	207

Abreviaturas: MZ = monozigóticos; DZ = dizigóticos; m = masculino; f = feminino.

### 3.2.4 Recolha e análise dos parâmetros da SM

A recolha de sangue por punção venosa a todos os participantes no GEAFAS realizou-se no Núcleo de Imagem Diagnóstica da Clínica de Santa Catarina e foi efectuada por técnicos do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Francisco Henriques de Gouveia. Para o efeito, utilizaram-se agulhas, seringas e tubos de colheita. A cada sujeito foi recolhida uma amostra de 4 ml de sangue da veia antecubital para um tubo seco com sílica gel, i.e., um acelerador da separação do soro. A recolha ocorreu em jejum (mais de 8 horas), entre as 8h30 e as 9h30 da manhã. Posteriormente, os tubos foram identificados e transportados para o Laboratório. Após uma hora de repouso, procedeu-se à separação do soro por centrifugação à temperatura ambiente, durante 15 minutos, a 3500 rotações por minuto.

A GLI, o colesterol [total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL)] e os TRI foram quantificados num aparelho automático de bioquímica (modelo – Cobas Integra 800 da Roche). A GLI foi medida pelo método enzimático (GOD-PAP) (Trinter, 1969) e os TRI, juntamente com o colesterol HDL, pelo método colorimétrico enzimático (GPO-PAP) (Gowan *et al*, 1983) e (CHOD-PAD) (Penttila *et al*. 1981). Os valores de TRI, colesterol HDL e GLI plasmática dos indivíduos foram obtidos através de análises sanguíneas.

Quadro 3.3 Indicadores da síndrome metabólica e respectivos pontos de corte: Ferranti *et al*. (2004)

Factores de risco	Valor de corte
Hipertensão	> Percentil 90 para cada idade, sexo e altura
Glicose em jejum elevada	$\geq 110$ mg/dl em jejum
Baixo colesterol HDL	< 50 mg/dl ou < 45 mg/dl se rapaz com 15-19 anos
Hipertrigliceridemia	$\geq 100$ mg/dl
Obesidade central (Perímetro da cintura)	> Percentil 75 para cada idade e sexo

### 3.2.5 Determinação da zigotia

A determinação da zigotia foi efectuada com base no método directo, através do recurso a micro-satélites em locais conhecidos do DNA. O sangue de cada um dos participantes permitiu a determinação automática do tamanho dos fragmentos ampliados por PCR relativamente aos *loci* altamente polimórficos (STRs ou micro-satélites). Os genótipos gerados para uma bateria mínima de 16 destes marcadores foram analisados no Laboratório de Genética Humana da Universidade da Madeira e foi calculada a probabilidade de monozigotia.

### 3.2.6 Antropometria e pressão arterial

#### 3.2.6.1 Altura, peso corporal e perímetro da cintura

A altura e o peso corporal foram medidos de acordo com os procedimentos descritos no *'Leuven Growth Study – Growth and Fitness of Flemish Girls'* (Claessens *et al.* 1990). A altura foi medida com o antropómetro de Martin (marca GPM; campo de aplicação, 0 – 2100mm; peso 1,450kg) como a distância entre o vértex e o solo. Os sujeitos estavam descalços, com os pés juntos pelos calcanhares, os braços pendentes ao longo do corpo, as palmas das mãos encostadas às coxas e a cabeça no plano de Frankfurt. Para quantificar o peso corporal, utilizámos uma balança electrónica com aproximação a 0.1kg (marca Seca alpha modelo 770). Os indivíduos colocaram-se no centro da plataforma com o peso corporal distribuído sobre os dois pés, descalços e em fato de banho ou calções (duas peças para as raparigas).

O perímetro da cintura foi efectuada com uma fita métrica (marca Holtain; campo de aplicação 148.5cm) considerando o ponto de menor circunferência acima do umbigo, entre o bordo da grade costal inferior e as cristas ilíacas, estando o indivíduo em posição antropométrica, com o abdómen relaxado e os braços relaxados ao lado do corpo.

As medições foram efectuadas duas vezes e uma terceira medição foi realizada no caso de diferença excessiva. A média das duas primeiras medições ou das duas mais próximas foi obtida para reduzir o erro de medida.

### 3.2.6.2 Pressão arterial sistólica

A medição da pressão arterial sistólica (PAS) foi realizada com o auxílio de um esfigmomanómetro electrónico (marca OMRON M6 – HEM-7001-E), por três elementos do GEAFAS, no Núcleo de Imagem Diagnóstica. Todos os indivíduos foram avaliados sentados, com o braço direito apoiado ao nível do coração e após 20 minutos de repouso. As crianças foram instruídas para relaxar e não falar durante a avaliação. Foram realizadas duas medições, no mínimo, aferindo-se o valor médio entre ambas desde que a diferença não excedesse 5 mm/Hg. A selecção da braçadeira [pequena (17-22 cm), média (23-32 cm) e grande (32-42 cm)] teve em atenção o perímetro do braço e a idade dos sujeitos.

### 3.2.7 Fiabilidade dos resultados

A avaliação antropométrica foi efectuada por quatro Licenciados e um Mestre em Educação Física e Desporto. O procedimento teste-reteste foi utilizado para aferir a fiabilidade dos resultados de avaliação. Um total de 49 sujeitos (cerca de 12% da amostra) foi avaliado duas vezes, no mesmo dia, no início e final da sessão. Os coeficientes de correlação intra-classe são apresentados no Quadro 3.4.

Quadro 3.4 Amostra (n), média (M), desvio-padrão (dp) e coeficiente de correlação interclasse (R): teste e reteste.

Variáveis	n	Teste	Reteste	R
		M ± dp	M ± dp	
Altura	49	142.50 ± 14.2	142.43 ± 14.1	0.999
Peso corporal	49	37.91±11.2	37.74±11.1	1.000
Perímetro da cintura	49	61.78 ± 6.5	61.87 ± 6.5	0.997

Os valores de correlação variam entre 0.997 (perímetro da cintura) e 1.000 (peso), o que demonstra a elevada fiabilidade das medições realizadas.

### 3.2.8 Procedimentos estatísticos

A etapa inicial da análise constou de uma análise exploratória para identificar problemas de normalidade e presença de *outlier*. De seguida, foram calculadas as estatísticas descritivas habituais; do mesmo modo, foi realizada uma análise aos pressupostos da análise gemelar.

Para “eliminar” o efeito da idade, sexo e outras co-variáveis de forma a aumentar a potência dos testes estatísticos, recorreu-se à expressão múltipla. Os resíduos estandardizados da regressão correspondem a um fenótipo “mais preciso” de cada um dos indicadores da SM.

As correlações intraclasse e os respectivos erros padrão foram calculados para providenciar medidas adequadas da homogeneidade de pares de valores no *software* STATA 10. Posteriormente, foram estimados os efeitos dos factores genéticos ( $a^2$ ), do ambiente comum ( $c^2$ ) e único ( $e^2$ ), no *software* TWINAN 92. A construção de diferentes modelos, do mais simples – contendo somente o efeito de  $e^2$  – até ao mais “complexo” – de  $a^2 + c^2 + e^2$ , ou  $a^2 + d^2 + e^2$  –, foram comparados entre si com base na diferença entre razões de verosimilhança. O modelo retido foi sempre o mais parcimonioso.

Em todas as análises foi mantido um nível de significância de 5%.

## 3.3 Resultados

### 3.3.1 Análise descritiva

A média de idade dos elementos da amostra, as principais características antropométricas e os parâmetros da SM são apresentados no Quadro 3.5.

Quadro 3.5 Média (M), desvio-padrão (dp) e amplitude da distribuição (min-máx.) para as características antropométricas e parâmetros da SM em função da zigotia.

Variáveis	Monozigóticos (MZ)			Dizigóticos (DZ)			p
	n <sup>†</sup>	M±dp <sup>‡</sup>	min-máx.	n	M±dp	min-máx.	
Idade (anos)	84	10.5±3.7	3-18	123	9.4±3.1	4-18	0.148
Altura (cm)	84	141.7±18.6	96.0-181.0	123	137.1±17.0	107.0-175.0	0.092
Peso corporal (kg)	84	39.4±16.3	14.7-83.4	123	35.9±13.1	17.8-74.0	0.068
PC (cm)	84	63.0±9.6	49.7-94.9	123	61.6±8.3	47.6-83.4	0.760
PAS (mm Hg)	84	107.7±9.9	86.0-131.0	123	107.0±9.4	87.5-135.8	0.490
GLI (mg/dl)	84	82.6±6.8	62.0-106.5	123	82.2±9.4	64.0-105.5	0.836
HDL (mg/dl)	84	60.3±14.4	32.0-99.5	123	59.9±12.9	30.5-103.5	0.265
TRI (mg/dl)	84	66.0±27.2	21.5-176.0	123	70.7±35.0	26.5-242.5	0.385

<sup>†</sup>Pares de gémeos; <sup>‡</sup>Idade em anos; PC = perímetro da cintura; PAS = pressão arterial; GLI = glicose; HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidade; TRI = triglicérides.

Como podemos observar no Quadro 3.5, a média das idades dos gémeos MZ e DZ é 10.5 anos e 9.4 anos, respectivamente. Os valores médios dos parâmetros da SM apresentam resultados considerados normais, atendendo à média de idades dos sujeitos. Não há diferenças com significado estatístico entre os valores médios dos diferentes indicadores da SM dos gémeos MZ e DZ, e o mesmo ocorre para as variâncias.

### 3.3.2 Variabilidade intrapar e entre pares de gémeos MZ e DZ

A agregação gemelar é ilustrada nos diagramas de dispersão (ver Figuras 3.1 a 3.5). Há, claramente, uma diferença entre as elipses de todos os fenótipos característicos da SM, sendo a dos gémeos MZ mais concentrada em torno da recta de regressão do que os gémeos DZ. Esta tendência sugere uma maior similaridade intrapar nos gémeos MZ.

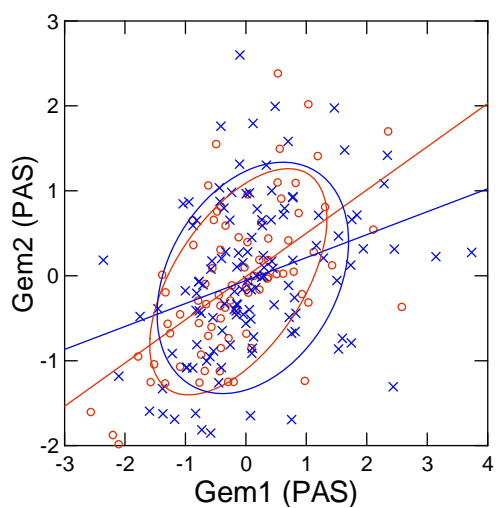


Figura 3.1 Semelhança gemelar por zigotia para a PAS

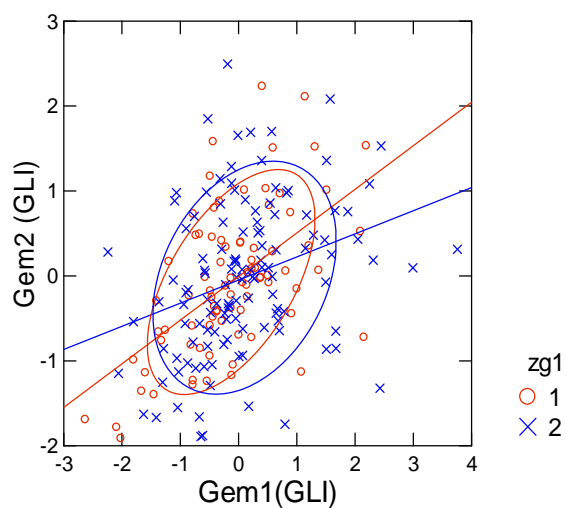


Figura 3.2 Semelhança gemelar por zigotia para a GLI

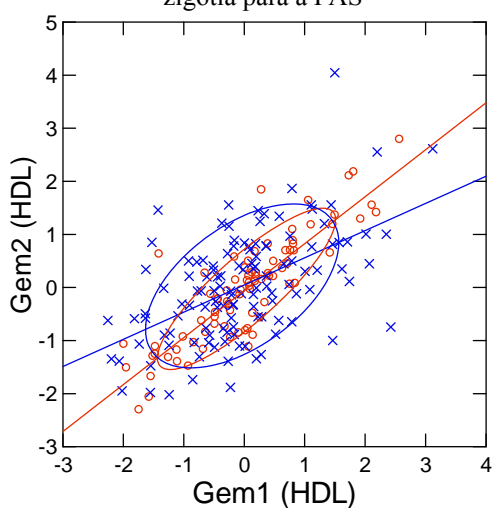


Figura 3.3 Semelhança gemelar por zigotia para o colesterol HDL

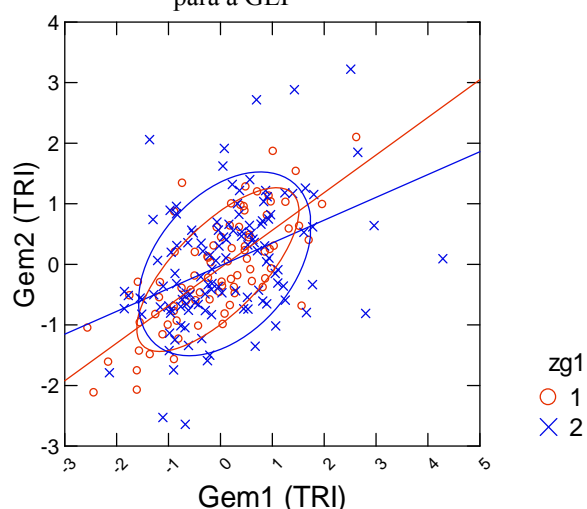


Figura 3.4 Semelhança gemelar por zigotia para os TRI

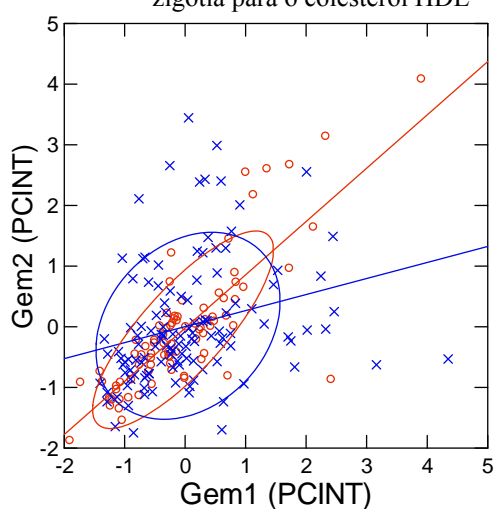


Figura 3.5 Semelhança gemelar por zigotia para o PC ou PCINT

### 3.3.3 Homogeneidade e heterogeneidade de resultados entre os gémeos MZ e DZ

Os coeficientes de correlação intraclasse em cada indicador da SM e em função da zigotia são apresentados no Quadro 3.6. As correlações intrapar são mais elevados nos gémeos MZ. De igual modo, a amplitude da distribuição é maior nos gémeos DZ.

Quadro 3.6 Coeficientes de correlação intraclasse (t), erro-padrão (ep) e intervalo de confiança 95% para os parâmetros da SM: gémeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ).

Fenótipos	MZ			DZ		
	n (pares)	t±ep	IC 95%	n (pares)	t±ep	IC 95%
PAS	81	0.564±0.07	0.42 – 0.71	122	0.308±0.08	0.15 – 0.47
GLI	84	0.559±0.08	0.41 – 0.71	123	0.308±0.08	0.15 – 0.47
HDL	84	0.857±0.03	0.80 – 0.91	123	0.531±0.06	0.40 – 0.66
TRI	84	0.713±0.05	0.61 – 0.82	123	0.413±0.07	0.27 – 0.56
PC	84	0.807±0.03	0.73 – 0.88	123	0.264±0.08	0.10 – 0.43

PAS = pressão arterial; GLI = glicose; HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidade; TRI = triglicéridos; PC = perímetro da cintura.

### 3.3.4 Estimativas de heritabilidade ( $a^2$ ), do ambiente comum ( $c^2$ ) e do ambiente único ( $e^2$ )

O Quadro 3.7 apresenta as estimativas de heritabilidade ( $a^2$ ), do ambiente comumente partilhado ( $c^2$ ) e do ambiente único ( $e^2$ ) para os indicadores da SM na amostra de gémeos da RAM.

Quadro 3.7 Modelos mais parcimoniosos e estimativas de efeitos aditivos de genes ( $a^2$ ), do ambiente comum ( $c^2$ ) e único ( $e^2$ ) nos diferentes fenótipos da síndrome metabólica.

Fenótipos	Modelo	$a^2$	$c^2$	$e^2$
Pressão arterial sistólica	AE	0.59	-	0.41
Glicose	AE	0.55	-	0.45
Colesterol – HDL	ACE	0.34	0.44	0.22
Triglicérides	AE	0.61	-	0.39
Perímetro da cintura	AE	0.80	-	0.20

AE, modelo incluindo efeitos aditivos genéticos e do ambiente único; ACE, modelo incluindo efeitos genéticos aditivos, do ambiente comum e do ambiente único.

Genericamente, o *cluster* da SM apresenta valores de heritabilidade ( $a^2$ ) igual e superiores a 0.34. O efeito genético mais forte é observável no PC ( $a^2 = 0.80$ ), seguido do TRI ( $a^2 = 0.61$ ), PAS ( $a^2 = 0.59$ ), GLI ( $a^2 = 0.55$ ) e colesterol HDL ( $a^2 = 0.34$ ). Paralelamente, os efeitos ambientais únicos estão distribuídos entre 0.20 e 0.45. O valor mais elevado é observado na GLI ( $e^2 = 0.45$ ) e o mais baixo no PC ( $e^2 = 0.20$ ). O ambiente comum exerce uma maior influência sobre o colesterol HDL do que o ambiente único (0.44 contra 0.22).

### 3.4 Discussão

A SM é influenciada pela variação e co-variação entre factores genéticos e ambientais. Os resultados da amostra da RAM mostraram uma correlação intrapar mais elevada nos gémeos MZ comparativamente aos gémeos DZ. As estimativas de heritabilidade foram elevadas ( $a^2 \geq 0.55$ ) para a totalidade dos indicadores da SM, à excepção do colesterol HDL ( $a^2 = 0.34$ ). A soma dos efeitos do ambiente, comum e único, é baixa a moderada.

A comparação destes resultados com os de outras pesquisas é difícil por diferentes motivos e que não se situam somente na estimação de  $a^2$ ,  $c^2$  e  $e^2$ . Por exemplo, muitos estudos procedem à estimação dos coeficientes de heritabilidades sem ajustamentos para idade e sexo. De igual modo, alguns elementos que integram as amostras apresentam

doenças, como sejam a dislipidemia e a diabetes, que interferem na grandeza dos efeitos genéticos e ambientais. Logo, não podemos inferir sobre estudos nos quais os sujeitos seleccionados sejam afectados, dado que os *loci* relacionados com a doença poderão provocar efeitos desproporcionais na variância fenotípica. Estimativas idênticas de heritabilidade em amostras similares, para o mesmo fenótipo, mas provenientes de populações diferentes, nem sempre são suficientes para demonstrar o “envolvimento” dos mesmos alelos na expressão de um traço, também estimativas de heritabilidade dissimilares em populações diferentes não são suficientes para excluir o envolvimento dos mesmos alelos (Mahaney *et al.* 1995).

As estimativas dos factores genéticos nos indicadores da SM na amostra madeirense situaram-se no intervalo 0.34 – 0.80. Estes resultados são ligeiramente mais elevados do que os referidos por Butte *et al.* (2005), em crianças norte-americanas, dos 4 aos 19 anos, de ascendência hispânica, cujos valores se situam entre 32 a 64%. Um intervalo similar foi referido por Poulsen *et al.* (2001) em gémeos idosos dinamarqueses, nomeadamente, 40 a 80%.

A heritabilidade dos TRI nos gémeos da RAM foi mais elevada do que a heritabilidade do colesterol HDL, 61% contra 34%. Valores superiores dos TRI comparativamente com o colesterol HDL foram também apresentados por vários investigadores. Hunt *et al.* (1989) observaram altas heritabilidades nos TRI e no colesterol HDL (81% e 74%), num estudo com 308 pares de gémeos adultos (146 MZ e 162 DZ). Austin *et al.* (1987), num grupo de 434 pares de gémeas adultas norte-americanas, verificaram uma elevada estimativa para os TRI (80%) e uma mais moderada para o colesterol HDL (58%). Em oposição, Heller *et al.* (1993), em gémeos suecos com uma média de idade de 65.6 anos, reportaram uma mais alta heritabilidade para o colesterol HDL do que para os TRI, situados entre 76% e 55% e 72% e 28%, respectivamente. Nos TRI, uma estimativa inferior (24%) foi também observada por Mastropaolo *et al.* (2001), no âmbito do ‘Louisville Twin Study’, um estudo longitudinal em 57 pares de gémeos (42 gémeos MZ e 15 gémeos DZ), acompanhados entre os 23 meses e os 9 anos. Este grande diferencial nas estimativas de heritabilidade nos indicadores da SM pode ser justificado por diferenças no intervalo etário considerado, níveis de glicose no sangue, procedimentos de análise estatística e instrumentos e técnicas laboratoriais utilizados

(Groop e Orho-Melander, 2001; Heller *et al.* 1994). Uma comparação de gémeos mais velhos com mais novos, sugeriu que a heritabilidade para os níveis dos TRI aumentava com a idade (Heller *et al.* 1993). As concentrações elevadas dos TRI juntamente com o baixo nível do colesterol HDL encontram-se associadas com a resistência à insulina (Widén *et al.* 1992).

Os gémeos madeirenses apresentaram um valor de heritabilidade para a PAS ligeiramente superior aos efeitos ambientais. Os resultados obtidos situam-se entre os valores apresentados em gémeos adultos norte-americanos (Hunt *et al.* 1989; Feinleib *et al.* 1977). As estimativas de heritabilidade foram 54% e 60%, respectivamente. Todavia, alguma heterogeneidade foi observada na literatura relativamente a este indicador da SM. Austin *et al.* (1987) observaram heritabilidades de 35% em gémeas adultas norte-americanas. Ainda Song *et al.* (2006), num trabalho de revisão, observaram um intervalo nas estimativas de heritabilidade compreendido entre 22% e 62%. Hong *et al.* (1994) referiram que os factores genéticos para a PAS tendem a diminuir com o aumento da idade. Os factores ambientais únicos parecem exercer uma forte influência (41%) sobre a variação total (Din-Dzietham, 2007; Muntner *et al.* 2004). O aumento da pressão arterial é parcialmente atribuído ao incremento da obesidade abdominal entre crianças e adolescentes. Neste sentido, as intervenções ambientais podem desempenhar um papel potencial na gestão da hipertensão, por exemplo, através de um estilo de vida mais activo e com uma dieta saudável (Muntner *et al.* 2004).

Ao nível da GLI, os gémeos madeirenses apresentaram uma heritabilidade que corresponde a 55% da variância total e 45% por factores do ambiente único. A heritabilidade dos níveis da GLI do nosso estudo é análoga quando comparada com outros estudos que reportaram a heritabilidade da mesma. Em dois estudos gemelares caucasianos foram observados valores de 50% (Snieder *et al.* 1999) e 53% (Mayer *et al.* 1996). Um valor mais elevado foi apresentado por Feinleib *et al.* (1977), no estudo de 514 gémeos (250 MZ e 264 DZ), com idades compreendidas entre os 42 e 56 anos, para a tolerância da GLI, medida 1 hora após uma carga de 50gm de glicose: 88%. Algumas limitações inerentes à quantificação da GLI no sangue prendem-se com uma possível deficiência na produção ou na utilização de insulina (Lima e Glaner, 2006). Isto é, o metabolismo da glicose não oxidativo é reduzido em indivíduos com diabetes. Estudos

acrescentam a evidência crescente do ambiente intra-uterino como um momento fundamental na causa da patofisiologia da diabetes mellitus tipo 2 e da SM (Vaag e Poulsen, 2007). Desta forma, os gémeos MZ estão mais propensos para desenvolver várias anormalidades metabólicas comparados com os gémeos DZ.

A estimativa da heritabilidade da gordura corporal (PC) é elevada (80%) na amostra madeirense. De acordo com um artigo de revisão efectuado por Terán-García e Bouchard (2007), a gordura corporal total apresenta estimativas de heritabilidade compreendidas entre 25 a 40%. A heritabilidade da gordura abdominal ajustada para a adiposidade total apresenta um valor aproximado de 50%. Apesar da forte influência na variação fenotípica por parte dos factores genéticos, Samaras *et al.* (1999) reportaram efeitos positivos sobre a adiposidade abdominal em mulheres saudáveis de meia-idade.

Quanto aos factores ambientais, a presente pesquisa demonstrou um efeito fraco a moderado na variação dos diferentes fenótipos, situados no intervalo 20 a 45%. Esta situação leva-nos a crer que o comportamento diferenciado e interindividual dos sujeitos provoca ainda uma influência substancial na variabilidade total dos fenótipos que integram a SM. Desta forma, os níveis baixos da actividade física, as dietas ricas em calorias, o ambiente intra-uterino e as alterações hormonais na puberdade exercem efeitos positivos no *cluster* da SM, principalmente ao nível da obesidade. Contudo, estes factores de risco associados ao estilo de vida podem estar sob o efeito de genes (Chen e Berenson, 2007; Grundy *et al.* 2005; Boomsma *et al.* 2002; Srinivasan *et al.* 2002).

O contributo dos factores ambientais é predominante sobre o fenótipo do colesterol HDL. Os efeitos ambientais comuns para a variação total interindividual foram substancialmente superiores em oposição aos efeitos ambientais únicos, 44% contra 22%. Logo, indica que 66% da variação da concentração do colesterol HDL, dentro da amostra de crianças e adolescentes madeirenses, é atribuível a factores ambientais. Este resultado é inferior ao reportado por Mastropaolo *et al.* (2001): 76%. Estudos baseados em exames de autópsia em crianças indicaram a formação de lesões arterioscleróticas. A extensão dessas lesões encontra-se relacionada com factores de risco cardiovasculares, incluindo o colesterol HDL (P-DAY, 1993). Neste contexto, é importante o controlo dos factores de risco ambientais modificáveis associados ao colesterol HDL.

As estimativas do factor ambiental único estão compreendidas entre 20% (PC) e 45% (GLI), na amostra da RAM. Os efeitos ambientais únicos exercem um efeito baixo a moderado comparativamente aos factores genéticos na variação total da SM. No entanto, os factores ambientais únicos modificáveis, nomeadamente o nível da actividade física (Franks *et al.* 2004; Samaras *et al.* 1999) e a dieta saudável, poderão contribuir positivamente na variação total em cada fenótipo da SM.

Os resultados da SM salientam, de maneira clara, a magnitude da responsabilidade dos factores genéticos sobre os indicadores da SM ( $0.34 \leq a^2 \leq 0.80$ ). Estes resultados são de extrema importância para a realização de estudos subsequentes na área da genética molecular, com base no *genome wide scan*, para facilitar a identificação de possíveis regiões em diferentes cromossomas que possam albergar os genes e mutações responsáveis pela variabilidade dos diferentes indicadores da SM. Desta forma, Tang *et al.* (2003), no '*National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*', reportaram *linkage* significativo no cromossoma 2 a 240-cM (LOD = 3.34; P = 0.00004) como um possível *locus* pleiotrópico, contribuindo na agregação da SM. Observaram, ainda, *linkage* sugestivo nas regiões dos cromossomas 7, 12, 14 e 15. Arya *et al.* (2002), numa análise aos indicadores da SM em *clusters* de uma população mexicana, nos Estados Unidos da América, encontraram evidências substanciais em *loci* susceptíveis nos cromossomas 6 e 7, capazes de influenciar os factores dos fenótipos, assim como com um *linkage* significativo para o *cluster*, índice de massa corporal, insulina específica em jejum e leptina em duas regiões do cromossoma 6 (D6S403 e D6S264). Para o colesterol HDL e TRI, em conjunto, encontraram fortes indícios de *linkage* e, no cromossoma 7, entre os marcadores D7S479 e D7S471 (LOD = 3.2). Recentemente, Spielmann *et al.* (2006) reportaram uma forte associação entre os alelos CETP – 1337A e -629A com os níveis do colesterol HDL. Na análise dos haplótipos, identificaram uma interacção entre G-971A e C-629A, afectando os efeitos dos níveis do colesterol HDL e revelaram que o *locus* -971 modificava a associação entre o genótipo -629 e os níveis do colesterol HDL.

Os nossos resultados devem ser interpretados à luz dos seus pontos fortes e fracos. Os pontos fortes são: (1) a dimensão da amostra, mais precisamente, 47,7% do número total de gémeos, e a sua estratificação pelos 11 concelhos das ilhas da Madeira e do

Porto Santo; (2) a recolha dos parâmetros bioquímicos da SM por técnicos especializados e a sua análise num laboratório altamente credenciado; (3) a determinação da zigotia pelo método directo. Não obstante, e ainda que disponível, (1) os valores dos indicadores da SM não foram ajustados para os efeitos da variabilidade na maturação fisiológica; (2) a dimensão amostral é relativamente reduzida para realizar análises mais sofisticadas com base na modelação de estruturas de co-variância, considerando a estratificação por sexo nas diferentes zigotias.

Em suma, a presente pesquisa mostrou que os vários indicadores da SM são influenciados por características genéticas e de envolvimento. A variação populacional nos valores da gordura corporal, dos triglicéridos e da pressão arterial sistólica é explicada por factores genéticos com um efeito moderado a elevado. A glicose também é influenciada por factores genéticos e de envolvimento único, enquanto o colesterol HDL é predominantemente influenciado pelo envolvimento. Tais resultados abrem um espaço, o do envolvimento, que deve ser gerido pelos responsáveis pela saúde pública e pela Educação Física e Desporto na prevenção da SM.

### 3.5 Referências bibliográficas

American Academy of Pediatrics (2004). *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics 114: 555-576.

Arya R, Blangero J, Williams K, Almasy L, Dyer TD, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP, Duggirala R (2002). *Factors of insulin resistance syndrome-related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans*. Diabetes 51: 841-847.

Austin MA, King M-C, Bawol RD, Hulley SB, Friedman GD (1987). *Risk factors for coronary heart disease in adult female twins: genetic heritability and shared environmental influences*. Am J Epidemiol 125: 308-318.

- Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, Bastarrachea R, Smith EO (2005). *Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children*. *Pediatr Res* 58: 1243-1248.
- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L (2002). *Classical twin studies and beyond*. *Twin Res Hum Genet* 3: 873-882.
- Chen W, Berenson GS (2007). *Metabolic syndrome: definition and prevalence in children*. *JPED* 83: 1-3.
- Claessens A, Vanden E, Renson R, Gerven V (1990). *The description of tests and measurements*. In: Simons J, Beunen GP, Renson R, Claessens AL, Vanreusel B, Lefevre JA (eds). *Growth and fitness of Flemish girls – The Leuven Growth Study*. HKP Sport Science Monograph Series; 3, Chapter 4. Champaign: Human Kinetics Books, 21-39.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH (2003). *Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 821-827.
- Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo M-V, Shamsa F (2007). *Blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002*. *Circulation* 116: 1488-1496.
- Edwards KL, Newman B, Mayer E, Selby JV, Krauss RM, Austin MA (1997). *Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins*. *Genet Epidemiol* 14: 241-253.
- Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, Kannel WB, Rosenman R, Schwartz JT, Wagner JO (1977). *The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results*. *Am J Epidemiol* 106: 284-295.
- Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N (2004). *Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from*

*the third National Health and Nutrition Examination Survey.* Circulation 110: 2494-2497.

Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong M-Y, Wareham NJ (2004). *Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness?* Diabetes Care 27: 1187-1193.

Groop L, Orho-Melander O (2001). *The dysmetabolic syndrome.* J Intern Med 250: 105-120.

Grundey SM (2007). *Cardiovascular and metabolic risk factors: how can we improve outcomes in the high-risk patient?* Am J Med 120: S3-S9.

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa FC (2005). *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* Circulation 112: 2735-2752.

Heller DA, Faire U, Pedersen NL, Dahlen C, McClearn GE (1993). *Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins.* NEJM 328: 1150-1156.

Huang TT-K, Ball GD, Franks PW (2007). *Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges.* Appl Physiol Nutr Metab 32: 13-22.

Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR (1989). *Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins.* Am J Epidemiol 129: 625-638.

Jiang J, Torok N (2008). *Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome.* Metabolic Syndrome and Related Disorders 6: 1-7.

Katzmarzyk PT (2007). *The metabolic syndrome: an introduction.* Appl Physiol Nutr Metab 32: 1-3.

- Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT (2004). *Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1646-1650.
- Li C, Ford ES (2006). *Definition of the metabolic syndrome: what's new and what predicts risk?* *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 4: 237-251.
- Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM (1998). *Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective*. *Epidemiol Rev* 20: 157-171.
- Lima WA, Glaner, MF (2007). *Principais factores de risco relacionados às doenças cardiovasculares*. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano* 8: 96-104.
- Mahaney MC, Blangero J, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, MacCluer JW (1995). *A quantitative genetic test of the conjoint trait hypothesis in the San Antonio Family Heart Study*. *Circulation* 92: 3240-3248.
- Mastropaolo W, Matheny A, Lang CA (2001). *Plasma cholesterol concentrations in twin children: estimates of genetic and environmental influences*. *Clin Chem* 47: 1-2.
- Mayer EJ, Newman B, Austin MA, Zhang D, Quesenberry CP, Edwards K, Selby JV (1996). *Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins*. *Am J Epidemiol* 143: 323-332.
- Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J (2005). *Brief genetics report. Association between peroxisome proliferator – activated receptor  $\gamma$  haplotypes and the metabolic syndrome in French men and woman*. *Diabetes* 54: 3043-3048.
- Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK (2004). *Trends in blood pressure among children and adolescents*. *JAMA* 291: 2107-2113.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents (1996). *Update on the 1987 Task Force*

- Report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics* 98: 649-658.
- Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (P-DAY) Research Group (1993). *Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings of the P-Day Study. Arterioscler Thromb* 13: 1291-1298.
- Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H (2001). *Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. Diabetologia* 44: 537-543.
- Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TM, Campbell LV (1999). *Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. Ann Intern Med* 130: 873-882.
- Snider H, Boomsma DI, Doornen LJ, Neale MC (1999). *Bivariate genetic analysis of fasting insulin and glucose levels. Genet Epidemiol* 16: 426-446.
- Song Q, Wang SS, Zafari AM (2006). *Genetics of the metabolic syndrome*. Disponível em: [http://www.turner-white.com/pdf/hp\\_oct06\\_genetic.pdf](http://www.turner-white.com/pdf/hp_oct06_genetic.pdf). Acesso em Maio de 2008.
- Spielmann N, Leon AS, Rao DC, Rice T, Skinner JS, Bouchard C, Rankinen T (2007). *CETP genotypes and HDL-cholesterol phenotypes in the HERITAGE Family Study. Physiol Genomics* 31: 25-31.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002). *Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics* 110: 1-4.
- Tang W, Miller MB, Rich SS, North KE, Pankow JS, Borecki IB, Myers RH, Hopkins PN, Leppert M, Arnett DK (2003). *Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome. Diabetes* 52: 2840-2847.

- Terán-García M, Bouchard C (2007). *Genetics of the metabolic syndrome*. Appl Physiol Nutr Metab 32: 89-114.
- Vaag A, Poulsen P (2007). *Twin in metabolic and diabetes research: what do they tell us?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 10: 591-596.
- Velasquez-Mieyer P, Neira C, Nieto R, Cowan P (2007). *Review: obesity and cardiometabolic syndrome in children*. Disponível em: <http://tak.sagepub.com/cgi/content/abstract/1/1/61>. Acesso em Maio de 2008.
- Vogel F, Motulsky A (1986). *Human genetics, problems and approaches*. Berlin, Springer-Verlag.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S (2004). *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med 350: 2362-74.
- Widén E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Eriksson J, Schalin-Jääntti C, Groop L (1992). *Insulin resistance in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with hypertriglyceridaemia*. Diabetologia 35: 1140-1145.
- Zimmet PZ, McCarty DJ, Courten MP (1997). *The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome*. J Diabetes Complications 11: 60-68.

**Agregação familiar no risco da síndrome metabólica. Um estudo em  
gémeos da Região Autónoma da Madeira**

## Resumo

Este estudo é percorrido por três objectivos: (1) avaliar a prevalência total da SM num grupo de gémeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ); (2) avaliar a prevalência individual dos componentes da SM; e (3) quantificar a agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da SM.

A amostra envolveu 207 pares de gémeos (84 MZ e 123 DZ), dos 3 aos 18 anos, que participaram no projecto de investigação ‘Influências Genéticas e de Envolvimento na Actividade Física, Aptidão e Saúde: o Estudo de Famílias da Madeira’. A SM inclui indicadores, tais como a hipertensão, glicose em jejum elevada, baixo colesterol de elevada densidade, hipertrigliceridemia e obesidade central. Os pontos de corte utilizados para definir a SM foram sugeridos por Ferranti *et al.* (2004).

A prevalência total da SM na amostra de pares de gémeos madeirenses foi baixa (4.1%). Os gémeos MZ apresentaram uma prevalência mais baixa de SM (2.4%), comparativamente aos gémeos DZ (5.3%). Os valores percentuais da SM no sexo masculino foram mais baixos (3.9%) do que no sexo feminino (4.3%). O indicador da SM com a prevalência mais elevada foi o colesterol HDL (22.9%) e o mais baixo a GLI (0.7%). O valor percentual de sujeitos com um ou mais factores de risco na SM foi 48.1%. Os pares de gémeos MZ foram mais similares no risco de apresentar agregação familiar na SM.

Os dados sugerem uma agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da SM. O entendimento do efeito genético e ambiental na SM deve fomentar a investigação e conduzir à implementação de intervenções para prevenir o seu desenvolvimento.

Palavras-chave: gémeos, síndrome metabólica, crianças, adolescentes.

*Abstract*

This study aims at (1) assessing the total prevalence of the Metabolic Syndrome (MS) in a group of monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins; (2) assessing the individual prevalence of the MS components; and (3) quantifying family aggregation as far as the risk of the different MS indicators is concerned.

The sample involved 207 twin pairs (84 MZ and 123 DZ) ranging from 3 to 18 years of age and participating in a research project on the ‘Genetics and Environmental Influences on Physical Activity, Fitness and Health: Study on Madeira Families’. MS includes features such as hypertension, high fasting glucose, high density low cholesterol, hypertriglyceridaemia and central obesity. Cohort references to define the MS were suggested by Ferranti *et al.* (2004).

The total prevalence of the MS in the madeiran twin pairs sample was low (4.1%). MZ twins had a lower SM prevalence (2.4%) than DZ twins (5.3%). Within the MZ group, male twins got a lower MS percentage (3.9%) than female twins (4.3%). HDL cholesterol was the most prevalent MS feature (22.9%), whereas glucose reached the lowest rate (0.7%). There was a 48.1% rate of individuals with one or more MS risk factors. MZ twin pairs were more similar in the risk of bearing MS family aggregation.

Data suggest a family aggregation in the risk of the different MS indicators. The understanding of the genetic and environmental effects on MS should encourage research and lead to intervention so as to prevent its development.

Key-words: twins; metabolic syndrome; children; adolescents

#### 4.1 Introdução

A prevalência da síndrome metabólica (SM) na população adulta é elevada e está a aumentar em todo o mundo, particularmente no continente americano.

Há evidência acumulada sugerindo que as anormalidades metabólicas da SM estão também a aumentar na população pediátrica (Ford *et al.* 2008; Ferranti *et al.* 2006; Weiss *et al.* 2004). Em adolescentes britânicos, 13-15 anos, Whincup *et al.* (2005) observaram que cerca de 2% apresentaram SM. Em jovens canadianos, Lambert *et al.* (2005) encontraram valores percentuais na SM de 14%. Num vasto leque de estudos revistos, as estimativas de prevalência da SM estavam compreendidas entre 4.2% e 9.0% (Braunschweig *et al.* 2005; Chen *et al.* 2005; Cook *et al.* 2003; Weitzman *et al.* 2005; Wideman *et al.* 2003).

As crianças e adolescentes com sobrepeso e obesas apresentam prevalências mais elevadas de SM. Li e Ford (2006), numa revisão de vários trabalhos realizados na Austrália (Golley *et al.* 2006), Estados Unidos da América (Butte *et al.* 2005; Weiss *et al.* 2004); Grécia (Papadopoulou-Alataki *et al.* 2004), Hungria (Torok *et al.* 2001) e Turquia (Atabek *et al.* 2006) observaram que as estimativas de SM excederam 50%. Em estudos com populações pediátricas especiais, como por exemplo crianças com maior risco da diabetes, uma história familiar de diabetes, uma mãe com diabetes gestacional e meninas com síndrome do ovário policístico, a prevalência foi também elevada (15% e 63%) (Coviello *et al.* 2006; Boney *et al.* 2005; Silva *et al.* 2005; Cruz *et al.* 2004).

Em Portugal, mais precisamente na Região Autónoma da Madeira (RAM), Rodrigues (2007) observou uma prevalência total da SM de 4.5% em crianças e adolescentes, dos 3 aos 15 anos, que participaram no projecto de investigação ‘Crescer com Saúde na RAM’, enquanto Conceição (2007) constatou uma prevalência total de SM de 5.4% no intervalo etário 10-15 anos. Na Região Autónoma dos Açores, Campos (2007) reportou uma prevalência superior de SM entre crianças e adolescentes, dos 8 aos 18 anos (≈ 8%).

Embora a SM seja um conceito controverso, provocando estimativas desiguais em função dos diferentes valores de corte (Vikram *et al.* 2006; Goodman *et al.* 2004;

Rodriguez-Moran *et al.* 2004), a sua elevada prevalência, bem como dos seus componentes (hiperglicemia, dislipidemias, hipertensão e obesidade), sugere que um número substancial de sujeitos esteja em risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) (Morrison *et al.* 2007; Isomaa *et al.* 2001), diabetes (Lorenzo *et al.* 2003) e outras desordens metabólicas (Huang *et al.* 2007).

A etiologia da SM e a própria variabilidade são complexas, sendo que factores genéticos e de envolvimento desempenham papéis determinantes no seu entendimento (Snieder *et al.* 1999; Mayer *et al.* 1996; Edwards *et al.* 1994; Hong *et al.* 1994; Heller *et al.* 1993). Um contributo dos factores genéticos na agregação de factores de risco da SM foi amplamente referido por Buttle *et al.* (2005), Mastropaolo *et al.* (2001) e Heller *et al.* (1993). Paralelamente, a relevância genética e ambiental foi também investigada ao nível da hiperinsulinemia (Poulsen *et al.* 1999; Mayer *et al.* 1996), glicose (Santos *et al.* 2006; Snider *et al.* 1999; Edwards *et al.* 1994), obesidade (McQueen *et al.* 2003), hipertensão (Hunt *et al.* 1989) e dislipidemias (Edwards *et al.* 1997; Knoblauch *et al.* 1997; Heller *et al.* 1993). Campo (2007) verificou que as crianças e jovens menos activos têm uma propensão, aproximadamente, três vezes maior de agregar factores de risco associados à SM.

No âmbito do projecto de investigação ‘Influências genética e de envolvimento na actividade física, aptidão e saúde: o estudo de famílias da Madeira’ (GEAFAS), a actual pesquisa pretende dar os primeiros passos no entendimento da agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da SM, em Portugal. Os objectivos foram os seguintes: (1) avaliar a prevalência total da SM num grupo de gémeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ); (2) estimar a prevalência individual dos diferentes componentes da SM; e (3) quantificar a agregação familiar no risco dos indicadores da SM.

## 4.2 Material e métodos

### 4.2.1 Amostra

A amostra é constituída por 207 pares de gémeos (84 pares de gémeos MZ e 123 pares de gémeos DZ) da RAM. No total, 414 sujeitos, 204 do sexo masculino e 210 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 3 e os 18 anos, foram avaliados. A caracterização da amostra por idade, sexo e zigotia é apresentada no Quadros 4.1.

Quadro 4.1 Distribuição dos elementos da amostra por idade, sexo e zigotia

Idade	Zigotia					Total
	MZ <sub>m</sub>	MZ <sub>f</sub>	DZ <sub>m</sub>	DZ <sub>f</sub>	DZ <sub>mf</sub>	
3	1	-	-	-	-	1
4	2	-	-	1	-	3
5	2	3	-	3	4	12
6	1	1	4	2	9	17
7	4	6	4	4	9	27
8	4	4	6	2	9	25
9	5	5	3	5	4	22
10	2	5	3	6	5	21
11	3	1	3	2	4	13
12	9	2	-	4	1	16
13	1	3	4	2	4	14
14	3	2	2	3	3	13
15	2	3	1	1	2	9
16	3	1	1	-	-	5
17	-	3	-	1	1	5
18	1	2	-	1	-	4
Total	43	41	31	37	55	207

MZ = monozigóticos; DZ = dizigóticos; m = masculino; f = feminino.

#### 4.2.2 Delineamento

O presente estudo apresenta um delineamento transversal. Os 414 participantes no GEAFAS foram avaliados apenas uma vez no tempo.

#### 4.2.3 Síndrome Metabólica

A definição de SM teve por base as recomendações do *Adult Treatment Panel III* (2001). Isto é, corresponde à presença de 3 ou mais factores de risco, entre a hipertensão, glicose em jejum elevada, baixo colesterol HDL, hipertrigliceridemia e obesidade central. Os pontos de corte utilizados em cada componente individual da SM foram sugeridos por Ferranti *et al.* (2004). Os indicadores da SM e os pontos de corte são apresentados no Quadro 4.2.

Quadro 4.2 Identificação de síndrome metabólica em crianças em idade pediátrica: Ferranti *et al.* (2004)

Factores de risco	Valor de corte
Hipertensão	> Percentil 90 para cada idade, sexo e altura
Hiperglicemia em jejum	$\geq 110$ mg/dl em jejum
Baixo colesterol HDL	< 50 mg/dl; ou < 45 mg/dl se rapaz com 15-19 anos
Hipertrigliceridemia	$\geq 100$ mg/dl
Obesidade central (Perímetro da cintura)	> Percentil 75 para cada idade e sexo

##### 4.2.3.1 Procedimentos de medição dos parâmetros bioquímicos

Os parâmetros bioquímicos foram recolhidos por Técnicos do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Francisco Henriques de Gouveia, que se deslocaram até à Clínica de Santa Catarina e procederam à recolha de sangue por punção venosa. Os participantes estavam em jejum (mais de 8 horas). Utilizaram-se agulhas, seringas e tubos de colheita. De cada indivíduo foi recolhida uma amostra de 4 ml de sangue da veia antecubital para um tubo

seco com sílica gel (acelerador da separação do soro), encontrando-se os indivíduos sentados. Os tubos foram posteriormente identificados e transportados para o Laboratório. Após uma hora de repouso, procedeu-se à separação do soro por centrifugação à temperatura ambiente, durante 15 minutos, a 3500 rotações por minuto.

#### 4.2.3.1.1 Glicose, colesterol de lipoproteínas de alta densidade e triglicerídeos

A glicose (GLI), o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e os triglicerídeos (TRI) foram quantificados num aparelho automático de bioquímica (modelo – Cobas Integra 800 da Roche). A GLI foi medida pelo método enzimático, GOD-PAP (Trinter, 1969) e os TRI, juntamente com o colesterol HDL, pelo método colorimétrico enzimático, GPO-PAP (Gowan *et al.* 1983) e CHOD-PAD (Penttila *et al.* 1981).

#### 4.2.3.2 Pressão arterial sistólica

A medição da pressão arterial sistólica (PAS) foi realizada com o auxílio de um esfigmomanómetro electrónico (marca OMRON M6 – HEM-7001-E) numa sala da clínica de Santa Catarina, após os indivíduos estarem aproximadamente 20 minutos deitados. Todos os indivíduos foram avaliados sentados, com as costas apoiadas, pés em contacto com o solo e o braço direito ao nível do coração. As crianças e os adolescentes foram instruídos para relaxar e não falar durante a avaliação. Foram realizadas duas medições no mínimo, aferindo-se o valor médio das duas avaliações, desde que o resultado da diferença entre ambas não excedesse 5 mm/Hg. A média das duas leituras foi usada para representar a pressão arterial do sujeito. Utilizámos, para o efeito, as braçadeiras fabricadas pela *Omron* de tamanhos distintos: pequena (17-22 cm), média (23-32 cm) e grande (32-42 cm).

#### 4.2.3.3 Antropometria

A altura e o peso corporal foram medidos de acordo com os procedimentos descritos no *Leuven Growth Study – Growth and Fitness of Flemish Girls* (Claessens *et al.* 1990). A altura foi medida com o antropómetro de Martin (marca GPM; campo de aplicação, 0 – 2100 mm; peso 1,450 kg) como a distância entre o vértex e o solo. Os sujeitos estavam descalços, com os pés juntos pelos calcanhares, os braços pendentes ao longo do corpo, as palmas das mãos encostadas às coxas e a cabeça no plano de Frankfurt.

Para quantificar o peso corporal, utilizámos uma balança electrónica com aproximação a 0.1 kg (marca Seca alpha modelo 770). Os indivíduos colocaram-se no centro da plataforma com o peso corporal distribuído sobre os dois pés, descalços e em fato de banho ou calções (duas peças para as raparigas).

O perímetro da cintura foi efectuado com uma fita métrica (marca Holtain; campo de aplicação 148.5 cm), considerando o ponto de menor circunferência acima do umbigo, entre o bordo da grade costal inferior e as cristas ilíacas, estando os indivíduos em posição antropométrica, com o abdómen relaxado e os braços junto ao corpo. No caso de não ser visível o ponto mais estreito do tronco, a medição foi efectuada no ponto médio entre estas duas referências. A sua medição foi realizada no final de uma expiração normal.

Os três indicadores de crescimento físico humano foram avaliados duas vezes e uma terceira medição foi realizada no caso de diferença excessiva, mais precisamente 5 mm (altura e perímetro da cintura) e 100g (peso corporal). A média dos dois valores mais próximos foi obtida para reduzir o erro de medida.

##### 4.2.3.3.1 Fiabilidade dos resultados

O procedimento teste-reteste foi utilizado para aferir a fiabilidade dos resultados de avaliação. Um total de 49 sujeitos (cerca de 12% da amostra) foi avaliado uma segunda vez, no mesmo dia. Os coeficientes de correlação intraclasse são apresentados no Quadro 4.3.

Quadro 4.3 Amostra (n), média (M), desvio padrão (dp) e coeficiente de correlação (R) entre o teste e reteste

Variáveis	n	Teste	Reteste	R
		M ± dp	M ± dp	
Peso corporal (kg)	49	37.91 ± 11.20	37.74 ± 11.14	1.000
Altura (cm)	49	142.50 ± 14.16	142.43 ± 14.13	0.999
Perímetro da cintura (cm)	49	61.78 ± 6.52	61.87 ± 6.48	0.997

Os valores de correlação variam entre 0.997 e 1.000, o que demonstra a elevada fiabilidade das medições realizadas.

#### 4.2.4 Determinação da zigotia

A determinação da zigotia foi efectuada com base no método directo, com recurso a micro-satélites em locais conhecidos do DNA. O sangue de cada um dos participantes permitiu a determinação automática do tamanho dos fragmentos ampliados por PCR, relativamente aos *loci* altamente polimórficos (STRs ou micro-satélites). Os genótipos gerados para uma bateria mínima de 16 marcadores foram analisados no laboratório de Genética Humana da Universidade da Madeira e foi calculada a probabilidade de monozigotia.

#### 4.2.5 Procedimentos estatísticos

A análise dos dados, nos seus diferentes patamares, foi antecedida pela inspecção e detecção de erros, casos omissos e estudo exploratório para se identificar a presença de *outliers*, assim como violações à normalidade das distribuições. Foram ainda calculadas medidas descritivas básicas, a média, o desvio padrão, os valores mínimos e máximos.

A fiabilidade dos registos diferenciados da antropometria (altura, peso corporal e perímetro da cintura) foi estimada a partir dos coeficientes de correlação intraclasse (R), obtidos a partir do modelo de análise de variância de medidas repetidas.

Foi calculada a prevalência e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC de 95%) da SM e dos factores de risco em função do sexo e zigotia.

A agregação familiar nas componentes da SM foi estimada a partir das taxas de concordância *probandwise* e das correlações tetracóricas. A concordância das ocorrências separadas e conjuntas de gémeos foi prevista usando a taxas concordância *probandwise*. Esta concordância avalia o risco da doença entre co-gémeos de gémeos afectados. Por este método, a taxa foi definida como  $2C / (2C+D)$ , onde C é o número de pares concordantes pela doença e D é o número de pares discordantes com a doença (Zdravkovic, 2006). O nível de significância foi mantido em 5%. Os programas utilizados foram o SPSS 15.0 e o STATA 10.

### 4.3 Resultados

As características físicas e metabólicas dos gémeos estratificados por sexo são apresentadas no Quadro 4.4.

Quadro 4.4 Características físicas e metabólicas dos gémeos participantes no GEAFAS

Variáveis	Total		Rapazes		Raparigas		p
	M±dp	Amplitude	M±dp	Amplitude	M±dp	Amplitude	
Idade (anos)	10.4±3.4	3-18	10.2±3.3	3-18	10.5±3.5	4-18	0.481
Altura (cm)	138.9±18.0	94.7-183.5	139.5±18.8	94.7-183.5	138.4±17.3	105.9-175.3	0.546
Peso (kg)	37.3±15.0	13.8-88.6	37.3±15.5	13.8-88.6	37.3±14.6	16.5-76.5	0.985
HDL (mg/dl)	60.1±14.7	28-115	60.6±14.6	30-107	59.6±14.8	28-115	0.491
TRI (mg/dl)	68.8±38.0	19-386	65.6±39.5	19-386	71.9±36.4	21-280	0.093
GLI (mg/dl)	82.3±7.7	53-118	83.4±8.2	62-118	81.4±7.1	53-100	0.008
PAS (mm Hg)	107.3±11.2	82-167	108.0±12.3	86-167	106.5±10.1	82-137	0.184
PC (cm)	62.2±9.6	43.6-95.5	62.7±10.0	47.7-95.5	61.7±9.2	43.6-89.2	0.283

HDL = colesterol lipoproteico de alta densidade; TRI = triglicerídeos; GLI = glicose; PAS = pressão arterial sistólica; PC = perímetro da cintura.

Os valores médios nos indicadores metabólicos estão dentro de intervalos de saúde desejáveis. Não são observadas diferenças com significado estatístico entre sexos, nos indicadores individuais da SM. Uma única exceção é observada na GLI.

A prevalência da SM por zigotia, sexo e total na amostra da RAM é apresentada no Quadro 4.5. Os gémeos MZ apresentam uma prevalência mais baixa de SM (2.4%), comparativamente aos gémeos DZ (5.3%) embora as diferenças não sejam estatisticamente significativas. Os rapazes apresentam valores percentuais de SM semelhantes aos das raparigas: 3.9% e 4.3%, respectivamente. A prevalência total da SM na amostra madeirense é 4.1%.

Quadro 4.5 Prevalência da síndrome metabólica por zigotia, sexo e total na amostra da RAM.

	Zigotia		Sexo		Total
	Monozigóticos	Dizigóticos	Masculino	Feminino	
N	4	13	8	9	17
%	2.4	5.3	3.9	4.3	4.1
IC 95%	0.6 – 6.0	2.8 – 8.9	1.7 – 7.6	2.0 – 8.0	2.4 – 6.5

A prevalência de cada fenótipo da SM, na totalidade da amostra e por sexo, é apresentada no Quadro 4.6. O valor mais elevado é observada no colesterol HDL (22.9%), seguido pelo perímetro da cintura (PC) (17.4%), PAS (17.1%) e TRI (13.8%). Diferenças com significado estatístico ( $p = 0.021$ ) entre rapazes (9.8%) e raparigas (17.6%) são observadas unicamente nos TRI.

Quadro 4.6 Prevalência dos componentes da SM entre todos os gémeos, distribuídos por sexo.

Factores de risco	Rapazes			Raparigas			Total		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Pressão arterial sistólica	35	17.2	12 – 23	36	17.1	12 – 23	71	17.1	14 – 21
Glicose	3	1.5	0 – 3	0	0	-	3	0.7	0 – 2
Colesterol – HDL	42	20.6	14 – 25	53	25.2	20 – 32	95	22.9	19 – 27
Triglicéridos †	20	9.8	5 – 13	37	17.6	12 – 23	57	13.8	10 – 17
Perímetro da cintura	40	19.6	14 – 25	32	15.2	10 – 20	72	17.4	14 – 21
Total	204	49.3	-	210	50.7	-	414	100	-

† Entre sexos:  $p < 0.05$  (ver anexo 7).

O número de pares afectados concordantes e pares discordantes e os valores de concordâncias *probandwise*, em gémeos MZ e DZ de cada indicador da SM, é mostrado no anexo 8. Nos gémeos MZ, observaram-se as seguintes concordâncias *probandwise*, 90%, 76%, 42% e 40%, para os indicadores do colesterol HDL, PC, TRI e PAS, respectivamente. As concordâncias *probandwise* nos gémeos DZ correspondem a 47%, 28%, 42% e 35%.

A prevalência de sujeitos com uma ou mais anormalidades de fenótipos da SM é apresentada no Quadro 4.7. O valor de sujeitos com um ou mais factores de risco é de 48.1%. Cerca de um terço (29.0%) das crianças e adolescentes madeirenses apresentam um factor de risco metabólico. Os valores correspondentes para 2 e 3 ou mais componentes são 15.0% e 4.1%, respectivamente.

Quadro 4.7 Prevalência de um ou mais factores de risco da síndrome metabólica para a amostra total e em função do sexo.

Factores de risco	Total		Rapazes		Raparigas	
	n	%	n	%	n	%
Sem componentes da SM	215	51.9	110	53.9	105	50.0
1 componente da SM	120	29.0	59	28.9	61	29.0
2 componentes da SM	62	15.0	27	13.2	35	16.7
≥ 3 componentes da SM	17	4.1	8	3.9	9	4.3
Total	414	100.0	204	49.3	210	50.7

A estimação da agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da SM, a partir das correlações tetracóricas, é apresentada no Quadro 4.8.

Quadro 4.8 Valores de correlação tetracóricas ( $r_t \pm ep$ ) nos diferentes fenótipos da SM estratificado por zigotia

	Pares (n)	PAS	GLI	HDL	TRI	PC
MZ	84	0.519±0.19	-	0.971±0.03	0.634±0.18	0.917±0.92
DZ	123	0.360±0.16	-	0.562±0.13	0.553±0.15	0.255±0.18

Obs: Todas as correlações são estatisticamente significativas.

Genericamente, o padrão dos resultados reporta magnitudes de  $r_t$  moderadas a elevadas. Isto significa que ambos os gémeos MZ e os DZ apresentam agregação familiar no risco dos diferentes indicadores da SM. É também possível observar no Quadro 4.8 que as correlações nos gémeos MZ são mais elevadas do que nos gémeos DZ, em todos os indicadores da SM. Ou seja, os pares de gémeos MZ são mais similares do que os DZ, no risco de apresentar agregação familiar nos fenótipos do *cluster* da SM, sugerindo a presença de factores genéticos a governar a presença destes riscos metabólicos.

#### 4.4 Discussão

A prevalência total da SM na amostra madeirense foi baixa (4.1%). Os gémeos MZ apresentaram uma prevalência mais baixa de SM (2.4%), comparativamente aos gémeos DZ (5.3%). O indicador da SM com a prevalência mais elevada foi o colesterol HDL (22.9%). Diferenças entre sexos foram observadas apenas nos TRI. O valor percentual de sujeitos com um ou mais factores de risco foi 48.1%. Os pares de gémeos MZ foram mais similares no risco de apresentar agregação familiar na SM.

A comparação dos resultados da presente pesquisa é complexa, uma vez que a definição de SM não é única, tornando difíceis as comparações das prevalências da SM. Várias pesquisas têm demonstrado uma grande variação nas prevalências da SM (Cameron *et al.* 2007; Goodman *et al.* 2004; Ford *et al.* 2003). A presente discussão aborda a SM sem considerar os indicadores e pontos de corte utilizados na definição. De igual modo, variáveis como a actividade física, a aptidão física, o estatuto socioeconómico e o comportamento alimentar poderiam ajudar a explicar como reduzir a prevalência da SM, bem como a variabilidade observada nos pares de gémeos (Deen, 2004). Os dados foram recolhidos, mas não considerados na presente análise. Paralelamente, informação proveniente dos elementos das famílias, como sejam os irmãos, os pais e os avós, recolhidos no âmbito do projecto de investigação GEAFFAS, também não foram trabalhados neste estudo.

A prevalência da SM na amostra madeirense encontra-se ligeiramente acima das prevalências referidas por Whincup *et al.* (2005), em 471 adolescentes britânicos (249 rapazes e 222 raparigas), com idades compreendidas entre os 13 e os 15 anos. Que foi apenas de 2%. Um quadro oposto de resultados, i.e., valores percentuais mais baixos da amostra madeirense, comparativamente a outros grupos, foi encontrado na análise dos resultados da actual pesquisa com os trabalhos desenvolvidos por Braunschweig *et al.* (2005), Chen *et al.* (2005), Cook *et al.* (2003), Weitzman *et al.* (2005) e Wideman *et al.* (2003). As prevalências de SM percorrem o intervalo de 4.2 a 9.0%.

Os nossos resultados são consistentes com outros dois estudos realizados na RAM. Conceição (2007) encontrou uma prevalência total de SM de 5.4% em crianças e adolescentes, 10-15 anos, que participaram no projecto de investigação ‘Crescer com

Saúde na RAM'. Ainda no âmbito deste estudo, mas em crianças e jovens dos 3 aos 15 anos, Rodrigues (2007) observou uma percentagem total de SM de 4.5%. Estes resultados são apenas ligeiramente superiores aos encontrados na nossa pesquisa. A decomposição das estimativas por sexo revela algum afastamento da nossa amostra. Conceição (2007) e Rodrigues (2007) referiram prevalências de SM de 8.0% e 5.7% nos rapazes e 3.2% e 3.4% nas raparigas, respectivamente. Os valores percentuais da SM na presente análise foram mais baixos nos rapazes e ligeiramente mais elevados nas raparigas.

Na nossa amostra, apenas 0.7% dos sujeitos apresentaram 4 factores de risco. Esta percentagem foi muito próxima à reportada por Conceição (2007) na RAM, mais precisamente 0.5%. De forma similar, Cook *et al.* (2003), no âmbito do '*National Health and Nutritional Survey 1988-1994*', observaram uma taxa de 0.9% em 2430 adolescentes norte-americanos, com idades compreendidas entre os 12 e os 19 anos. Em adolescentes do Reino Unido, Whincup *et al.* (2005) não encontraram qualquer adolescente, 13-15 anos, com quatro ou mais factores de risco. Em oposição, Andersen *et al.* (2003) encontraram uma prevalência mais elevada (5.4%) em crianças e jovens dinamarqueses.

A anormalidade individual dos indicadores metabólicos está associada a vários tipos de doença, nomeadamente a cardiovascular e a diabetes (Alberti *et al.* 2006). Paralelamente, a constelação dos factores de risco metabólicos tende a manter-se ao longo da infância, adolescência e idade adulta (Huang *et al.* 2007). Em crianças norte-americanas de diferentes grupos étnicos, Eisenmann *et al.* (2004) observaram um *tracking* de 0.56 para a soma dos erros residuais dos factores de risco da SM (PC, HDL, TRI, média da pressão arterial e GLI). Ainda neste contexto, Alberti *et al.* (2006) referem que há uma associação forte entre os diferentes fenótipos da SM e que a presença de qualquer anormalidade deverá levar à triagem das outras. Assim, a prevalência de 48.1% nas crianças e adolescentes participantes nesta pesquisa, como um factor de risco da SM, é preocupante.

A ordenação das prevalências dos factores de risco individuais da SM observada na nossa amostra foi idêntica à de outros estudos. Valores percentuais mais elevados de

colesterol HDL e valores mais baixos de GLI foram também observados em crianças e/ou adolescentes norte-americanos (Ferranti *et al.* 2004; Duncan *et al.* 2004) e portugueses (Conceição, 2007). Nos restantes indicadores da SM não foi encontrado um padrão de prevalência da SM, embora os TRI, PC e PAS apresentem a mesma ordem em dois trabalhos revistos.

Tanto os gémeos MZ como os DZ demonstraram agregação familiar no desenvolvimento do risco dos indicadores da SM. Em adição, observámos que no grupo de gémeos que apresentou SM, os pares de gémeos foram discordantes. Isto é, só um gémeo foi afectado com a SM. Esta discordância pode ser justificada pela característica causal dos fenótipos ou aspectos do ambiente único de cada membro do par. Contudo, o valor de concordâncias *probanwise* superior nos gémeos MZ em todos os indicadores da SM, à excepção dos TRI, confere um maior risco, aos gémeos não afectados, de agregarem os factores de risco.

Dos 414 sujeitos (207 pares de gémeos), 4 gémeos MZ (3 rapazes e 1 rapariga) e 13 gémeos DZ (4 rapazes e 9 raparigas) apresentaram SM. Dos 13 gémeos DZ identificados, 7 são situações de sexo oposto. Esta maior prevalência da SM nos gémeos DZ de sexo oposto sugere a presença de factores do envolvimento a contribuir para a agregação dos fenótipos da SM, em detrimento dos aspectos genéticos. Os co-gémeos MZ não agregados para SM apresentaram 1 ou 2 factores de risco, contrariamente aos gémeos DZ de sexo oposto. Esta aparente concordância entre os gémeos MZ poderá estar relacionada com a maior agregação familiar e, conseqüentemente, com uma maior influência genética na variação fenotípica interindividual na determinação da SM. Através dos coeficientes de correlação tetracóricas foi também possível inferir a influência diferenciada dos factores genéticos e ambientais em cada fenótipo da SM nas crianças madeirenses. Na presente pesquisa, nos TRI não se constatam diferenças elevadas nas correlações tetracóricas entre gémeos MZ e DZ, sugerindo a presença de uma influência ambiental quantitativamente maior neste fenótipo da SM.

Convém realçar que a concordância mais elevada dos gémeos MZ, comparativamente aos DZ, poderá ser explicada pela maior semelhança ambiental. Contudo, a maior similaridade ou concordância não recai exclusivamente nos factores de origem

ambiental. Muitos fenótipos apresentam uma componente genética. De igual modo, não é adequado dizer-se que a concordância mais elevada nos gémeos MZ é unicamente devida à componente genética (Guo, 2001). De facto, a literatura é substancial sobre o efeito genético e ambiental nos indicadores da SM. Alguns exemplos referem-se à hiperinsulinemia (Poulsen *et al.* 1999; Mayer *et al.* 1996), glicose (Santos *et al.* 2006; Snieder *et al.* 1999), obesidade (McQueen *et al.* 2003), hipertensão (Hunt *et al.* 1989) e dislipidemias (Edwards *et al.* 1997; Knoblauch *et al.* 1997).

Não obstante a relevância de informação da actual pesquisa, convém salientar algumas das suas fraquezas. Primeiro, os valores de corte dos marcadores metabólicos podem encobrir a variância associada a variáveis puramente contínuas. Segundo, os valores normativos para a altura, PC e PAS não foram desenvolvidos na população portuguesa. Em oposição, são vários os pontos fortes do presente estudo. Primeiro, a dimensão da amostra (47,7% do número total de gémeos) cobrindo os 11 Concelhos da RAM. Segundo, a determinação da zigotia pelo método directo. Terceiro, a elevada fiabilidade dos resultados.

Em conclusão, a prevalência total da SM na amostra de pares de gémeos madeirenses foi baixa (4.1%). O indicador da SM com a prevalência mais elevada foi o colesterol HDL (22.9%) e o mais baixo a GLI (0.7%). Diferenças entre sexos nos marcadores da SM foram observadas apenas nos TRI. O valor percentual de sujeitos com um ou mais factores de risco foi 48.1%. Os pares de gémeos MZ foram mais similares no risco de apresentar agregação familiar na SM. As correlações mais elevadas dos gémeos MZ nos diferentes indicadores da SM sugerem a presença de efeitos genéticos a governarem os diversos factores de risco.

O entendimento mais vasto dos efeitos genéticos e ambientais na SM deve fomentar a investigação e conduzir à implementação de intervenções para prevenir incrementos na prevalência da SM. A associação da SM ao risco do desenvolvimento da doença cardiovascular e à diabetes reforça a continuidade e alargamento desta pesquisa e de outras similares que possam vir a ser desenvolvidas em Portugal e, em particular, na RAM.

#### 4.5 Referências bibliográficas

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006). *Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med 23: 469-480.
- Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K (2003). *Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study*. Prev Med 37: 363-367.
- Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S (2006). *Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents*. Diabetes Res Clin Pract 72: 315-321.
- Beck-Nielsen H, European Group for the study of Insulin Resistance (1999). *General characteristics of the insulin resistance syndrome*. Drugs 58: 7-10.
- Braunschweig CL, Gomez S, Liang H, Tomey K, Doerfler B, Wang Y, Beebe C, Lipton R (2005). *Obesity and risk factors for the metabolic syndrome among low-income, urban, African American schoolchildren: the rule rather than the exception?* Am J Clin Nutr 81: 970-975.
- Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, Bastarrachea R, Smith EO (2005). *Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children*. Pediatr Res 58: 1243-1248.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR (2005). *Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. Pediatrics 115: 290-296.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M (1998). *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorder. The Bruneck Study*. Diabetes 47: 1643-1649.
- Brambilla P, Lissau I, Flodmark C-E, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, Pietrobelli A (2007) *Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome*. Int J Obe 31: 591-600.

- Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE (2007). *The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions*. Diabetes Res Clin Pract 77: 471-478.
- Campos M (2007). *A importância da actividade física e o risco de síndrome metabólica. Dados de crianças, jovens, adultos e famílias da Região Autónoma dos Açores*. Porto: Campo M. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.
- Chen W, Srinivasan SR, Li S, Xu J, Berenson GS (2005). *Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study*. Diabetes Care 28: 126-131.
- ChenW, BaoW, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS (2000). *Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study*. Diabetes 49: 1042-1048.
- Claessens A, Vanden E, Renson R, Gerven V (1990). *The description of tests and measurements*. In: Simons J, Beunen GP, Renson R, Claessens AL, Vanreusel B, Lefevre JA (eds). *Growth and fitness of Flemish girls – The Leuven Growth Study*. HKP Sport Science Monograph Series; 3, Chapter 4. Champaign: Human Kinetics Books 21-39.
- Conceição L (2007). *Síndrome Metabólica, sobrepeso, obesidade e rede de bufetes saudáveis. Um estudo epidemiológico na Região Autónoma da Madeira*. Funchal: Conceição L. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade da Madeira.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH (2003). *Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. Arch Pediatr Adolesc Med 157: 821-827.

- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A (2006). *Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 91: 492-497.
- Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI (2004). *The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab 89: 108-113.
- Duncan GE, Li SM, Zhou X-H (2004). *Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000*. Diabetes Care 27: 2438-2443.
- Edwards KL, Newman B, Mayer E, Selby JV, Krauss RM, Austin MA (1997). *Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins*. Genet Epidemiol 14: 241-253.
- Edwards KL, Austin MA, Newman B, Mayer E, Krauss RM, Selby JV (1994). *Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 14: 1940-1945.
- Eisenmann JC, Welk GJ, Wickel EE, Blair SN (2004). *Stability of variables associated with the metabolic syndrome from adolescence to adulthood: the Aerobics Center Longitudinal Study*. Am J Hum Biol 16: 690-696.
- Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N (2004). *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation 110: 2494-2497.
- Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH (2008). *Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation*. Diabetes Care 31: 587-589.
- Ford ES, Giles WH (2003). *A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions*. Diabetes Care 26: 575-581.

- Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA (2006). *Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study*. Int J Obes 30: 853-860.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM (2004). *Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents*. J Pediatr 145: 445-451.
- Guo S-W (2001). *Does higher concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins suggest a genetic component?* Hum Hered 51: 121-132.
- Heller DA, Pedersen NL, Faire U, McClearn GE (1994). *Genetic and Environmental Correlations among Serum Lipids and Apolipoproteins in Elderly Twins Reared Together and Apart*. Am J Hum Genet 55: 1255-1267.
- Heller DA, Faire U, Pedersen NL, Dahlen C, McClearn GE (1993). *Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins*. NEJM 328: 1150-1156.
- Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, Ellsworth DL, Haffner SM, Langefeld CD, Mitchell BD, Norris JM, Rewers M, Saad MF, Stamm E, Wagenknecht LE, Rich SS (2003). *Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity: the IRAS Family Study design and methods*. Ann Epidemiol 13: 211-217.
- Hong Y, Faire, Heller DA, McClearn GE, Pedersen N (1994). *Genetic and environmental influences on blood pressure in elderly twins*. Hypertension 24: 663-670.
- Huang TT-K, Ball GD, Franks PW (2007). *Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges*. Appl Physiol Nutr Metab 32: 13-22.
- Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR (1989). *Genetic heritability and common environmental components of in Utah pedigrees and twins resting and stressed blood pressures, lipids and body mass index*. Am J Epidemiol 129: 625-638.

- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen M-R, Groop L (2001). *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care 24: 683-689.
- Li C, Ford ES (2006). *Definition of the metabolic syndrome: what's new and what predicts risk?* Metabolic Syndrome and Related Disorders 4: 237-251.
- Kahn R, Buse J, Ele F, Michael S (2005). *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal*. Diabetes Care 28: 2289-2304.
- Knoblauch H, Busjahn As, Münter S, Nagy Z, Faulhaber H-D, Schuster H, Luft C (1997). *Heritability analysis of lipids and three gene loci in twins link the macrophage scavenger receptor to HDL cholesterol concentrations*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17: 2054-2060.
- Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E (2004). *Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada*. Int J Obes Relat Metab Disord 28: 833-841.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM (2003). *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes*. Diabetes Care 26: 3153-3159.
- Mayer EJ, Newman B, Austin MA, Zhang D, Quesenberry CP, Edwards K, Selby JV (1996). *Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins*. Am J Epidemiol 143: 323-341.
- McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangel SL (2003). *A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits*. BMC Genet 4: 1-5.
- Morrison JA, Friedman LA, McGuire CG (2007). *Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow-up study*. Pediatrics 120: 340-345.

- Papadopoulou-Alataki E, Papadopoulou-Legbelou K, Doukas L, Karatzidou K, Pavlitou-Tsiontsi A, Pagkalos E. (2004). *Clinical and biochemical manifestations of syndrome X in obese children*. Eur J Pediatr 163: 573-579.
- Poulsen P, Kyvik KO, Vaag A, Beck-Nielsen H (1999) *Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study*. Diabetologia 42: 139-145.
- Reinehr T, Sousa G, Toschke AM, Andler W (2007). *Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach*. Arch Dis Child 92: 1067-1072.
- Rodrigues A (2007). *Prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes madeirenses: associação com excesso de peso e obesidade, aptidão física e características parentais*. Funchal: Rodrigues A. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade da Madeira.
- Rodriguez-Moran M, Salazar-Vazquez B, Violante R, Guerrero-Romero F (2004). *Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10–18 years*. Diabetes Care 27: 2516-2517.
- Santos RL, Zillikens MC, Rivadeneira FR, Pols HA, Oostra BA, Duijn CM, Aulchenko YS (2006). *Heritability of fasting glucose levels in a young genetically isolated population*. Diabetologia 49: 667-672.
- Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA (2005). *Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes*. Diabetes Care 28: 716-718.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002). *Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: The Bogalusa Heart Study*. Pediatrics 110: 1-4.
- Snieder H, Boomsma DI, Doornen LJ, Neale MC (1999). *Bivariate genetic analysis of fasting insulin and glucose levels*. Genet Epidemiol 16: 426-446.

- Török K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D (2001). *Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome*. Int J Obes Relat Metab Disord 25: 966-970.
- Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Luthra K, Wasir JS, Dhingra V (2006). *Heterogeneous phenotypes of insulin resistance and its implications for defining metabolic syndrome in Asian Indian adolescents*. Atherosclerosis 186: 193-199.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S (2004). *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med 350: 2362-2374.
- Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, Winickoff JP (2005) *Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents*. Circulation 112: 862-869.
- Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, Deanfield JE (2005). *Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors*. Circulation 112: 1789-1797.
- Wideman RF, Hooge DM, Cummings (2003). *Environment, health and behavior. Dietary sodium bicarbonate, cool temperatures, and feed withdrawal: impact on arterial and venous blood-gas values in broilers*. Poultry Science 82: 560-570.
- Zdravkovic S (2006). *Coronary heart disease in Swedish twins: quantitative genetic studies*. Disponível em: <http://diss.kib.ki.se/2006/91-7140-771-5/thesis.pdf>. Acesso em Junho de 2008.

**Síntese e implicações práticas**

## 5.1 Síntese

A presente dissertação desenvolve-se no âmbito do GEAFAS. A amostra é constituída por 207 pares de gémeos, dos quais 84 pares são gémeos MZ e 123 são DZ.

Os objectivos centrais do estudo foram os seguintes: (1) estimar a magnitude dos respectivos efeitos genéticos e ambientais nos indicadores da SM; (2) estimar a prevalência da SM nos gémeos MZ e DZ; e (3) estimar o risco de agregação dos indicadores da SM.

A dissertação é composta por dois artigos. O primeiro, intitulado 'Magnitude dos factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira' (capítulo 3), procurou investigar a influência dos factores genéticos e ambientais na variação fenotípica nos diferentes indicadores da SM nos gémeos madeirenses. Os resultados deste estudo, entre crianças e adolescentes madeirenses, dos 3 aos 18 anos, reportaram, na generalidade, uma maior predominância dos factores genéticos na variância total interindividual em todos os indicadores da SM. O colesterol HDL revelou uma maior predominância dos factores ambientais a governar a variância do fenótipo, nomeadamente 44% e 22% para os factores ambientais comuns e únicos, respectivamente. A influência do ambiente único para os restantes factores de risco foi baixa a moderada (22 a 45%). Os resultados sugerem um espaço relativamente pequeno na gestão do envolvimento como uma janela para prevenir a SM na criança e no adolescente madeirense.

O segundo artigo, designado 'Agregação familiar no risco da síndrome metabólica. Um estudo em gémeos da Região Autónoma da Madeira' (capítulo 4), estimou a prevalência da SM entre os gémeos MZ e DZ e ainda o risco individual de cada indicador da SM, entre pares de sujeitos afectados com algum factor de risco. Os resultados mostram uma maior prevalência da SM nos gémeos DZ comparativamente aos gémeos MZ, 5.3% e 2.4%, respectivamente, apresentando os gémeos MZ em maior risco de agregação familiar nos indicadores da SM.

Acorre daqui o seguinte quadro de conclusões genéricas:

- Influência genética moderada a elevada nos factores de risco da SM.

- No geral, os factores ambientais exercem uma influência baixa a moderada nos indicadores da SM, à excepção do colesterol HDL. Este é predominantemente influenciado pelos factores ambientais.
- A prevalência total da SM entre os gémeos da RAM é baixa (4.1%), 2.4% entre gémeos MZ e 5.3% entre gémeos DZ.
- O colesterol HDL foi o indicador da SM mais prevalecente (22.9%).
- Os gémeos MZ têm um maior risco de agregação dos factores da SM, à excepção dos TRI.

## 5.2 Implicações práticas

Esta pesquisa apresenta informação inovadora acerca da influência de factores genéticos e ambientais nos diferentes indicadores da SM, em crianças e adolescentes da RAM, bem como o risco em que ocorre.

O projecto de investigação GEAFAS dispõe de uma base de dados inigualável no país, sendo de enorme valor em termos nacionais e internacionais. A pluralidade de variáveis e a sua utilidade educativa e epidemiológica salienta as perspectivas mais actuais da investigação em Ciências do Desporto.

As conclusões apresentadas nesta dissertação poderão contribuir para um melhor esclarecimento e compreensão dos contributos genéticos e ambientais para a ocorrência do fenótipo complexo que é a SM. Estas conclusões poderão também contribuir, positivamente, para a concepção de estratégias que visem prevenir ou encarar os distúrbios metabólicos com base em práticas de exercício físico devidamente planeado, e estruturado em função das especificidades de cada par/família. A adopção e manutenção de comportamentos ou estilos de vida saudáveis podem beneficiar todos os indicadores da SM. Nas crianças e adolescentes, a primeira intervenção/terapia de combate à diminuição do risco deverá centralizar-se no âmbito do estilo de vida (Huang *et al.* 2007). Partindo-se do pressuposto de que os níveis de actividade física e a dieta

estão associados na prevenção ou redução do risco de SM (Baxter *et al.* 2006; Brage *et al.* 2004). Neste contexto, a família é o primeiro agente na acção educativa no que ao estilo de vida diz respeito, principalmente nos hábitos alimentares e incentivo à prática de actividade física e desporto. Insere-se, também, a Escola, através das suas políticas educativas no âmbito da Educação Física e prática desportiva, bem como na influência de hábitos nutricionais.

### 5.3 Referências bibliográficas.

Baxter AJ, Coyne T, McClintock C (2006). *Dietary patterns and metabolic syndrome – a review of epidemiologic evidence.* Asia Pac J Clin Nutr 15: 134-142.

Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, Fraks PW, Wareham NJ, Andersen LB, Froberg K (2004). *Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children.* Diabetes Care 27: 2141-2148.

Huang TT-K, Ball GD, Franks PW (2007). *Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges.* Appl Physiol Nutr Metab 32: 13-22.

**6**

**ANEXOS**

**Anexo 1****EXTRACÇÃO DE DNA*****“Salting out”***

1. Colocar 700 µl de sangue (já com o anticoagulante EDTA) num tubo de 1,5 ml e adicionar 700 µl de água;
2. Centrifugar a 13 000 rpm durante 5 min e eliminar o sobrenadante (plasma) com uma pipeta de 1 ml;
3. Juntar 1 ml de RCLB – Triton (deve estar a  $-20^{\circ}$  C), agitar no vórtex, centrifugar a 13 000 rpm durante 2min e eliminar o sobrenadante;
4. Repetir o passo 3 até que o sobrenadante a eliminar fique límpido;
5. Juntar 1 ml de água destilada para lavar os eritrócitos (pipetar para dentro e para fora, lavando o pellet e congelando depois os tubos a  $-80^{\circ}$ C, durante 2 horas);
6. Descongelar os tubos em água fria, centrifugar a 13 000 rpm durante 3min e eliminar o sobrenadante;
7. Adicionar ao pellet 244 µl de água destilada, 80 µl de tampão proteínase K, 40 µl de SDS 10% e 10 µl proteínase K (50 mg/ml), e agitar no vórtex;
8. Incubar a  $56^{\circ}$ C durante 30 min, agitando no vórtex 2-3 vezes durante a incubação;
9. Adicionar 120 µl de NaCl 6M, agitar vigorosamente no vórtex e colocar em gelo durante 1 min, voltando a agitar novamente no vórtex até ficar com um aspecto leitoso;
10. Centrifugar durante 5min a 13 000 rpm e transferir o sobrenadante para um novo tubo de 1,5 ml;
11. Adicionar 1 ml de etanol absoluto a  $-20^{\circ}$ C, homogeneizar por inversão, agitar no vórtex e centrifugar a 8000 rpm durante 3min;
12. Despejar completamente mas cuidadosamente o etanol do tubo, tendo o cuidado de preservar a ocorrência de DNA nas paredes do mesmo, e deixar secar possíveis resíduos de etanol até que o tubo fique seco;
13. Ressuspender o DNA em 150 µl de água destilada.

## SOLUÇÕES

### **RCLB – Triton (*Red Cell Lysis Buffer*) → 100 ml**

(Conservar a – 20°C)

1º) 2,4 ml Tris-HCl 0,5M ph=7,5

2º) 1 ml Triton X 100

3º) 20 ml 25 mM MgCl<sub>2</sub>

4º) 32 ml sacarose 1M

Perfazer com água destilada até 100 ml de solução.

### **Tris-HCl 0,5M ph=7,5 → 500 ml**

30,275 g Tris-base e perfazer com água destilada até 500 ml, acertando depois o pH com HCl diluído.

### **Sacarose 1M → 100 ml**

34,23 g de sacarose e perfazer com água destilada até 100 ml.

### **Tampão Proteínase K → 100 ml**

37,5 ml NaCl 1M

24 ml EDTA 0,3M pH=8,0

Perfazer com água destilada até 100 ml de solução.

### **NaCl 1M → 100 ml**

5,844 g NaCl e perfazer com água destilada até 100 ml de solução.

### **NaCl 6M → 50 ml**

17,532 g NaCl e perfazer com água destilada até 50 ml de solução.

### **EDTA 0,5M ph=8,0 → 100 ml**

18,61 g de EDTA e perfazer com água destilada até 100 ml de solução, acertando depois o pH da solução com NaOH (só depois de acertar o pH é que o EDTA dissolve).

**SDS 10% → 20 ml**

2 g de SDS e perfazer com água destilada até 20 ml de solução.

**Proteinase K 50 mg/ml → 1 ml**

50 mg de proteinase K e perfazer com água destilada até 1 ml de solução.



2. Tamanho Corporal (Antropometria)

2.1 Massa Corporal / Tamanho Esquelético / Diâmetros

					Média	Limites
Peso	WT					100 g
Altura	HT					5 mm
Altura sentado	SIHT					5 mm
Diâmetro biacromial	BADI					5 mm
Diâmetro bicristal	BCDI					3 mm
Diâmetro umeral	BEHU					1 mm
Diâmetro femural	BIFE					1 mm

2.2 Perímetros

Geminal	CACI					2 mm
Crural	THCI					4 mm
Braquial (relaxado)	UAEC					2 mm
Antebraço	FACI					2 mm
Braquial tenso	UAFC					5 mm
Cintura	WACI					5 mm
Anca	HACI					5 mm

2.3 Gordura Subcutânea

						10%
Prega tricipital	TRSK					
Prega bicipital	BISK					
Prega subescapular	SSSK					
Prega suprailíaca	SISK					
Prega geminal	CASK					
Prega crural	MTSK					
Prega abdominal	ABSK					



Pressão Arterial (BP)

	1ª Avaliação	2ª Avaliação	3ª Avaliação	4ª Avaliação	5ª Avaliação	6ª Avaliação	
Sistólica (SBP)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmHg
Diastólica (DBP)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mmHg
Frequência Cardíaca	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	bpm

Glicose (GLI)    mg/dl

Colesterol (CHOL)

Total (TC)    mg/dl

HDL    mg/dl

LDL    mg/dl

Triglicerídios (TRIGL)    mg/dl

Obesidade e gordura abdominal

Perímetro da cintura (WACI)    cm

Perímetro da anca (HACI)    cm

Rácio cintura / anca

Altura (HT)    cm

Peso Corporal (WT)    kg

Índice de massa corporal    kg/m<sup>2</sup>

## Anexo 4

CREDECIAL

RUI ANACLETO MENDES ALVES, Director Regional de Educação, declara, para os devidos efeitos que o professor **Pedro Gonçalves** está autorizado a deslocar-se às escolas da Região Autónoma da Madeira no âmbito do projecto de investigação "Influências genéticas e de envolvimento na actividade física, aptidão e saúde: o estudo de famílias da Madeira"

Funchal, 11 de Dezembro de 2006

O Director Regional

(Rui Anacleto Mendes Alves)

REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA  
SECRETARIA REGIONAL DE EDUCAÇÃO  
DIRECÇÃO REGIONAL DE EDUCAÇÃO



**geafas**

*Influências Genéticas e de Envolvimento  
na Actividade Física, Aptidão e Saúde*



UNIVERSIDADE da MADEIRA

‘INFLUÊNCIAS GENÉTICAS E DE ENVOLVIMENTO NA ACTIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO E SAÚDE: O ESTUDO DE FAMÍLIAS DA MADEIRA’

FOLHA DE INFORMAÇÃO AO SUJEITO

A Universidade da Madeira e a Universidade do Porto vão desenvolver um projecto de investigação intitulado ‘Influências genéticas e de envolvimento na actividade física, aptidão e saúde: o estudo de famílias da Madeira’. O investigador responsável é o Doutor Duarte Luís de Freitas, Professor Associado na Universidade da Madeira, no Departamento de Educação Física e Desporto, no *Campus* Universitário da Penteada, 9000-390 Funchal, com o Tel. 291 705332, e com o E-mail: [dfreitas@uma.pt](mailto:dfreitas@uma.pt).

A pesquisa insere-se nas áreas das Ciências do Desporto e das Ciências da Saúde e tem como objectivos gerais: (1) conhecer as determinantes genéticas e de envolvimento responsáveis pela variação no crescimento físico humano, na maturação biológica, na actividade física, na aptidão e na saúde, na população portuguesa, tendo por base três gerações de uma mesma família – incluindo gémeos; (2) tipagem de genes específicos que têm sido identificados como influenciando ou associados à actividade física; e (3) estudar o padrão de envelhecimento e a morfologia externa dos adultos idosos. É, também, objectivo do investigador responsável, entender o papel da actividade física em parâmetros de saúde, tais como a obesidade, a osteoporose, a síndrome metabólica e as componentes da aptidão física relacionadas com a saúde.

A estimação da amostra é de 120 pares de gémeos (240 sujeitos), incluindo tanto os irmãos/irmãs, com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos, como 240 pais e 480 avós (n=1080), residentes nas Ilhas da Madeira e do Porto Santo. Os critérios de exclusão compreendem a presença de qualquer restrição ou limitação médica para a prática da actividade física, uma história familiar ou antecedentes clínicos graves ou qualquer outra condição anormal que limite a capacidade funcional.

As características somáticas incluem a altura, o peso corporal, a altura sentada, os diâmetros ósseos, os perímetros musculares e as pregas de adiposidade subcutânea. A avaliação da composição corporal é efectuada a partir das pregas de adiposidade subcutânea e da ‘Dual X-ray absorbmetry’ (DEXA). O mineral e a densidade óssea são igualmente quantificados a partir da DEXA. A maturação esquelética é estimada a partir de um Raio-X à mão e ao punho esquerdo de cada criança e/ou adolescente usando o método de Tanner-Whitehouse (TW3). A actividade física é avaliada através de questionário e de acelerometria/registo da frequência cardíaca. A aptidão física é avaliada através das baterias Eurofit (Adam et al. 1988; 6-18 anos), Fitnessgram (Cooper Institute for Aerobics Research, 1999; 6-18 anos), Eurofit para adultos (Oja e Tuxworth, 1995; 19-59 anos) e ‘Senior Fitness tests’ (Rikli e Jones, 2001; 60-85 anos). Os ‘skills’ e padrões motores nos adultos idosos são avaliados através de um protocolo desenvolvido por Haywood e Getchell (2005). O padrão alimentar é identificado a partir de um ‘questionário 24 horas’. Os parâmetros da síndrome metabólica, tais como a tensão arterial, o colesterol (total, LDL e HDL), os triglicéridos e a glicemia, são avaliados a partir da colheita de sangue através de punção venosa pediátrica. O estatuto sócio-económico é definido a partir do método de Graffar, o qual inclui dados sobre a profissão, as habilitações literárias, o rendimento, a habitação e o aspecto da área de residência.

A participação nesta pesquisa é voluntária e envolve uma manhã e uma tarde das crianças e dos adolescentes. A avaliação dos adultos (pais) e dos adultos idosos (avós) poderá realizar-se em horário pós-laboral, aos fins-de-semana, dias santos e feriados. O dia e hora das avaliações serão acordados com os pais, em reunião a ter lugar na escola. As avaliações estão programadas para a escola, Universidade da Madeira e Clínica de Santa Catarina. Não há riscos associados à participação nesta investigação. Os benefícios abrangem a análise de parâmetros motores e clínicos sem qualquer custo financeiro para o participante. Genericamente, o registo destes indicadores é utilizado como: (1) instrumento de rastreio na identificação de crianças e/ou adultos que necessitam de cuidados médicos, educativos e sociais especiais; (2) controlo no tratamento e/ou acompanhamento de rotina de crianças e/ou adultos saudáveis; e (3) índice de saúde geral e nutrição de um grupo ou população. É objectivo do grupo de investigação que os resultados obtidos na presente pesquisa sejam utilizados nas escolas e instituições responsáveis pela saúde pública. De igual modo, este estudo pretende consolidar a infra-estrutura de investigação na Região Autónoma da Madeira (R.A.M.).

O anonimato e confidencialidade dos registos serão garantidos pelo recurso a um número de identificação. A recolha e análise de dados decorrerão entre Abril e Dezembro de 2007, em 107 escolas da R.A.M., as quais serão efectuadas por Licenciados em Educação Física e Desporto, Enfermagem, Matemática, Medicina e Nutrição. Os dados serão armazenados na UMa sob a alçada do investigador responsável. Os procedimentos estatísticos compreendem correlações familiares ( $h^2$  e 'Path Analysis') e 'Lynkage Analysis'. Os resultados serão disponibilizados à comunidade científica através da publicação de artigos em revistas/jornais da especialidade e da sua apresentação em seminários e conferências.

A supervisão e controlo das tarefas associadas à maturação biológica e ao conteúdo e densidade mineral óssea são da responsabilidade do Dr. António Louis Rodrigues, médico radiologista. A colheita de sangue por punção venosa é da responsabilidade do Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica Dr. Francisco Henriques de Gouveia. A pesquisa envolve outros investigadores, nomeadamente: José António Ribeiro Maia, (Universidade do Porto, Faculdade de Desporto), António Brehm e Miguel Carvalho (Universidade da Madeira, Departamento de Biologia) e Maria João Almeida (Universidade da Madeira, Departamento de Educação Física e Desporto).

Os elementos da equipa de investigação terão o máximo de respeito por qualquer recusa. Estes estarão inteiramente disponíveis para esclarecer qualquer aspecto acerca desta pesquisa que não seja claro ou explícito, responder a questões ou debater problemas relacionados com a investigação, pelo que solicitam que seja contactado ou o investigador responsável (Duarte Freitas, pelo Tel: 291 705332, ou por E-mail: dfreitas@uma.pt, do Departamento de Educação Física e Desporto, no *Campus* Universitário da Penteada, 9000 Funchal) ou um dos elementos da equipa de campo [Dr. Élvio Gouveia (TM 963028267), Dr. Pedro Gonçalves (TM 964819733), Dr. Pedro Pereira (TM 965014194), Dra. Sandra Afonso (TM 966030564) e Dra. Sara Almeida (TM 96 2577301)].

O investigador responsável

---

(Duarte Luís de Freitas)

## Anexo 6



**geafas**

*Influências Genéticas e de Envolvimento  
na Actividade Física, Aptidão e Saúde*



‘INFLUÊNCIAS GENÉTICAS E DE ENVOLVIMENTO NA ACTIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO E SAÚDE: O ESTUDO DE FAMÍLIAS DA MADEIRA’

CONSENTIMENTO INFORMADO

(CRIANÇAS E ADOLESCENTES: 6-17 ANOS)

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado que os meus filhos (as) realizarão avaliações no domínio da actividade física e da aptidão que me ajudarão a conhecer o estado de saúde dos meus filhos (as). Foi-me explicado que os meus filhos têm o direito de se retirar a qualquer momento e sem qualquer penalidade. Compreendo, também, que tenho a liberdade de formular perguntas que possam surgir e que estas serão respondidas de uma maneira satisfatória. Se surgir alguma emergência durante um teste, compreendo que haja um plano de emergência a ser adoptado. Se achar que os meus filhos (as) foram lesados em virtude da avaliação, compreendo que possa contactar o Investigador Responsável para esclarecer as minhas preocupações.

Os meus filhos (as) irão realizar um conjunto de protocolos e testes, incluindo a avaliação das características somáticas, da composição corporal, do mineral e da densidade óssea, da maturação esquelética, da actividade física, da aptidão física, do padrão alimentar, do estatuto sócio-económico e de parâmetros da síndrome metabólica, tais como a pressão arterial, o colesterol (total, LDL e HDL), os triglicédeos e a glicemia (colheita de sangue através de punção venosa pediátrica).

Há poucos riscos associados à avaliação destas variáveis. A avaliação das características somáticas é efectuada com vários instrumentos de medida, nomeadamente, antropómetros, compassos, adipómetros e fitas métricas. A avaliação da composição corporal, da massa óssea e da maturação esquelética é efectuada na Clínica de Santa Catarina, sendo utilizado um foco único e baixo de Raio-X. Os questionários sobre a actividade física, o padrão alimentar e o estatuto sócio-económico são respondidos em forma de entrevista. Compreendo que se os meus filhos (as) responderem sim a qualquer questão não serão sujeitos a outros procedimentos para garantir a sua segurança. A acelerometria/registo da frequência cardíaca consiste no uso de um sensor de movimento/frequência cardíaca (equipamento com cerca de 100 gramas) que estendem ao longo de três dias da semana e um fim-de-semana, sendo, porém, inofensivo. Foi-me, igualmente, explicado que existe pouco risco associado à avaliação motora e à determinação da pressão arterial, do colesterol, dos triglicédeos e da glicemia,



**Anexo 7**

ONEWAY

SBPcat GLIcat CHDLCat TRIGLCat WACIcat BY Sexo

/STATISTICS DESCRIPTIVES

/MISSING ANALYSIS .

**Oneway**

[DataSet1] C:\Users\Pedro Gonçalves\PEDRO\_GONÇALVES\1. GEAFAS\2. Inserção de Dados\2. Síndrome Metabólica\Gêmeos\Para análise\Artigo 2.sav

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SBP cat1	Between Groups	.001	1	.001	.007	.933
	Within Groups	58.583	404	.145		
	Total	58.584	405			
GLI cat1	Between Groups	.022	1	.022	3.119	.078
	Within Groups	2.956	412	.007		
	Total	2.978	413			
C-HDL cat1	Between Groups	.224	1	.224	1.263	.262
	Within Groups	72.977	412	.177		
	Total	73.200	413			
TRIGL cat1	Between Groups	.632	1	.632	5.367	<b>.021</b>
	Within Groups	48.520	412	.118		
	Total	49.152	413			
WACI cat1	Between Groups	.198	1	.198	1.373	.242
	Within Groups	59.281	412	.144		
	Total	59.478	413			

**Anexo 8**

Quadro 4.6a Taxas de concordância para os diferentes indicadores da SM entre gémeos MZ e DZ

	Nº total de não afectados individualmente	Nº de Pares Ambos Afectados (C)	Nº de Pares, 1 afectado (D)	Concordância <i>Probandwise</i> 2C/ (2C+D)
<b>Gémeos MZ</b>				
(N=84 pares)				
PAS	51	5	15	0.40
GLI		0	2	-
Colesterol HDL	61	17	6	0.90
TRI	69	4	11	0.42
PC	66	11	7	0.76
SM	164	0	4	
<b>Gémeos DZ</b>				
(N=123 pares)				
PAS	84	8	30	0.35
GLI		0	1	-
Colesterol HDL	81	13	27	0.47
TRI	93	8	21	0.42
PC	84	6	31	0.28
SM	233	0	13	