

# Metabolismo de glicose em gêmeos monozigóticos discordantes para aptidão cardiorrespiratória

*Glucose metabolism in discordant monozygotic twins for cardiorespiratory fitness*

Marcos Roberto Queiroga<sup>1</sup>, Ricardo Augusto Barbieri<sup>2</sup>, Sandra Aires Ferreira<sup>3</sup>, André Ducati Luchessi<sup>4</sup>, Vivian Nogueira Silbiger<sup>5</sup>, Rosario Dominguez C. Hirata<sup>6</sup>, Mario Hiroyuki Hirata<sup>6</sup>, Eduardo Kokubun<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar se as concentrações de glicose e insulina em jejum são reguladas pela aptidão cardiorrespiratória ( $VO_{2max}$ ), independentemente dos efeitos genéticos.

**Métodos:** Dados de 38 pares de gêmeos monozigóticos (11 a 18 anos) foram analisados transversalmente. Os participantes foram submetidos a um teste de esforço máximo com ergoespirometria aberta (MedGraphics VO2000® – Medical Graphics Corp., St. Paul, MN) e à coleta de sangue para estimar a concentração de glicose e insulina em jejum. A zigosidade foi determinada por intermédio da investigação de concordância dos gêmeos em relação a 15 marcadores genéticos polimórficos. Nove pares demonstraram diferença média intrapar para o consumo máximo de oxigênio  $\geq 10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  e foram divididos em dois grupos, de alta e baixa aptidão. Os grupos foram comparados a partir do teste pareado de Wilcoxon, tendo em vista a assimetria dos dados.

**Resultados:** Em média, os gêmeos do grupo de alta aptidão apresentaram consumo máximo de oxigênio 17% superior ( $13,5 \pm 3,7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) a seus irmãos menos aptos. Não houve diferença entre os grupos para as concentrações de insulina ( $36,5 \pm 34,6$  versus  $25,3 \pm 13,7 \text{ mg/dL}$ ;  $p < 0,813$ ),

porém, os gêmeos mais aptos demonstraram menor concentração de glicose do que seus contrapares menos aptos ( $82,9 \pm 7,3$  versus  $86,7 \pm 7,6 \text{ mg/dL}$ ;  $p < 0,010$ ).

**Conclusões:** Neste estudo, caracterizado como caso-controle (gêmeos monozigóticos discordantes), o irmão com menor aptidão cardiorrespiratória apresentou maior concentração de glicose em jejum, sugerindo que a baixa aptidão cardiorrespiratória está associada a distúrbios no metabolismo de glicose.

**Palavras-chave:** monozigóticos; estudo em gêmeos; aptidão física; estudos de casos e controles.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if glucose and insulin concentrations are regulated by cardiorespiratory fitness ( $VO_{2max}$ ) regardless of their genetic effects.

**Methods:** This cross-sectional study enrolled 38 pairs of young monozygotic twins (11 to 18 years-old). All subjects underwent a progressive maximal exercise test on a treadmill to determine the  $VO_{2max}$  with gas exchange

Instituição: Universidade Estadual do Centro-Oeste (Unicentro), Guarapuava, PR, Brasil

<sup>1</sup>Doutor em Ciências da Motricidade; Professor do Departamento de Educação Física da Unicentro, Guarapuava, PR, Brasil

<sup>2</sup>Mestre em Ciências da Motricidade; Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Rio Claro, SP, Brasil

<sup>3</sup>Mestre em Ciências da Motricidade; Professora do Departamento de Educação Física da Unicentro, Guarapuava, PR, Brasil

<sup>4</sup>Doutor em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>5</sup>Doutora em Análises Clínicas e Toxicológicas; Professora do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

<sup>6</sup>Professor Titular do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da USP, São Paulo, SP, Brasil

<sup>7</sup>Professor Titular do Departamento de Educação Física da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Rio Claro, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Marcos Roberto Queiroga  
Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 3  
CEP 85040-080 – Guarapuava/PR  
E-mail: queirogamr@hotmail.com

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2009/50129-4

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 16/4/2012

Aprovado em: 11/10/2012

analysis (MedGraphics VO2000® - Medical Graphics Corp., St. Paul, MN). Blood samples were drawn after fasting to determine glucose and insulin levels. Monozygosity was confirmed by genotyping 15 informative genetic markers. Nine pairs had at least 10 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> difference in VO<sub>2max</sub> and were divided into the more and less active group, according to their VO<sub>2max</sub>. Mean differences between more and less active groups were evaluated by Wilcoxon's test for paired data.

**Results:** On average, twins from the more active group presented a 17% (13.5±3.7 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) higher VO<sub>2max</sub> compared to their less active siblings. No significant differences were observed between the groups for fasting insulin (36.5±34.6 *versus* 25.3±13.7 mg/dL; *p*<0.813). However, the more active twins had lower fasting glucose than the less active ones (82.9±7.3 *versus* 86.7±7.6 mg/dL; *p*<0.010).

**Conclusions:** In this case-control study (discordant monozygotic twins), the less active co-twins were characterized by higher fasting plasma glucose levels. This implies that poor cardiorespiratory fitness can be associated with defective glucose metabolism regardless of genetic factors.

**Key-words:** monozygotic; twin study; physical fitness; case-control studies.

## Introdução

O diabetes melito não insulino dependente, ou diabetes tipo 2 (DM2), é caracterizado por uma elevada concentração sanguínea de glicose<sup>(1)</sup>. Sua prevalência tem aumentado rapidamente em diversos países, independentemente do nível de desenvolvimento, sendo observado em ambos os gêneros, em todas as faixas etárias, grupos étnicos e níveis educacionais<sup>(2,3)</sup>. Apesar de ser uma enfermidade predominante em adultos e idosos, é cada vez mais comum entre crianças e jovens<sup>(4,5)</sup>.

Embora o DM2 seja considerada uma doença de caráter multifatorial, evidências apontam para defeitos no metabolismo de glicose, mais especificamente na secreção de insulina pelas células beta, na ação reduzida da insulina nos tecidos (sensibilidade) ou em ambos<sup>(6,7)</sup>. Entre os fatores de risco associados à resistência à insulina, à intolerância à glicose e ao DM2, destaca-se a baixa aptidão cardiorrespiratória<sup>(8,9)</sup>.

O consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2max</sub>), indicador de aptidão cardiorrespiratória, pode ser considerado um parâmetro objetivo do *status* de aptidão física e/ou prática de atividade física diária<sup>(9)</sup>. A prática regular de atividades físicas e o maior VO<sub>2max</sub> são considerados fatores comportamentais

ou ambientais determinantes na prevenção e no tratamento do DM2 por influenciar o metabolismo de glicose<sup>(10,11)</sup>. Contudo, a associação entre o VO<sub>2max</sub>, a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina é estabelecida sem levar em consideração as influências genéticas inerentes de cada sujeito. Uma estratégia para avaliar o impacto do VO<sub>2max</sub> no metabolismo de glicose, independentemente dos fatores genéticos, é investigar gêmeos monozigóticos (MZ) discordantes para aptidão cardiorrespiratória. Este método é conhecido como modelo controle de casos e oferece uma ótima oportunidade para determinar se uma característica (fenótipo) age sobre outra, independentemente da genética<sup>(12-14)</sup>. Neste sentido, utilizando gêmeos MZ, este estudo pretendeu verificar se as concentrações de glicose e insulina em jejum são reguladas pelo VO<sub>2max</sub>, sem relação com os efeitos genéticos.

## Método

Por meio de um levantamento populacional realizado em 2008, foram localizados no município de Rio Claro, no estado de São Paulo, 98 pares de gêmeos (11 a 18 anos) do mesmo sexo, nascidos entre 1990 e 1997 (53 pares do sexo feminino e 45 do masculino). Todas as escolas estaduais e particulares do município foram visitadas. Dos 98 pares localizados, em 31 deles um ou ambos os gêmeos se recusaram a participar do estudo e 13 não foram localizados. Aceitaram participar do estudo 54 pares saudáveis (35 pares de mulheres e 19 pares de homens), que, no momento das avaliações, não estavam em tratamento medicamentoso. O teste de paternidade revelou que a amostra avaliada possuía 38 pares de gêmeos MZ e 16 pares de gêmeos dizigóticos. Tendo em vista o delineamento deste estudo, foram incluídos na pesquisa apenas os gêmeos MZ, ou seja, 38 pares.

Os gêmeos MZ, seus pais e/ou responsáveis foram previamente informados quanto aos procedimentos experimentais empregados e apresentaram, por escrito, o termo de consentimento livre e esclarecido para participação. Os protocolos de intervenção foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista (Unesp) e satisfazem as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Uma semana após a avaliação da capacidade cardiorrespiratória (VO<sub>2max</sub>), os gêmeos, acompanhados de seus responsáveis, compareceram ao laboratório de análises clínicas às 7 horas e 30 minutos, após jejum noturno (entre 10 e 12 horas). Depois de permanecerem por 30 minutos em repouso, foram submetidos aos procedimentos de coleta

sanguínea em jejum mediante punção da veia antecubital, utilizando o sistema de coleta a vácuo (Vacutainer™ Becton Dickinson Company, Plymouth, Reino Unido). Alíquotas foram depositadas para fins de análise em tubos de 4,0mL com anticoagulante (fluoreto associado ao ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) 1mg/mL sangue e EDTA 1mg/mL) e em tubos de 3,5mL, com heparina. O plasma foi utilizado para determinar a glicose e a insulina em jejum. Aproximadamente 150µL do sangue coletado em jejum foi pipetado diretamente no QIAcard® (Qiagen, Valencia, USA) para posterior análise do DNA.

A atribuição de monozigosidade e dizigiosidade aos gêmeos foi realizada por intermédio da investigação de concordância dos gêmeos em relação aos marcadores genéticos (DNA), como os genes de locos de minissatélites, também conhecidos pela sigla STR (*short tandem repeat*). Nas amostras de DNA, a análise de 16 STRs autossômicos (CSF1PO, D2S1338, D3S1358, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D19S433, D21S11, D5S51, FGA, TH01, TPOX, vWA e o *locus* da amelogenina) foi efetuada por meio de amplificação por PCR, utilizando o *kit* comercial *Identifiler*, de acordo com as instruções do fabricante (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)

As medidas antropométricas de massa corpórea (MC) e estatura foram verificadas e, a partir delas, calculou-se o índice de massa corpórea (IMC) em kg/m<sup>2</sup>. Um teste de esforço físico (TEF) foi realizado com a finalidade de determinar o VO<sub>2máx</sub>, em esteira ergométrica modelo ATL Super® (Inbrasport, Porto Alegre, RS, BR), inclinada em 1%, nos períodos matutino e vespertino, das 09 às 11 horas e 30 minutos e das 14 às 18 horas, em uma sala com temperatura ambiente mantida entre 20 e 25°C. Após período de cinco minutos de familiarização com o ergômetro a diferentes velocidades (4 a 7km/h), os avaliados permaneceram cinco minutos em repouso na esteira em posição ortostática.

Em seguida, foi iniciado o teste com um protocolo que previa velocidade inicial de 4km/h, com incremento progressivo da carga de trabalho de 1km/h por minuto. Incentivo verbal foi empregado na tentativa de se obter o esforço físico máximo. Além da exaustão voluntária, também foram utilizadas como indicadores de interrupção do teste a taxa de troca respiratória (QR) superior a 1,15 e a classificação do esforço percebido em 20 (220-idade). Em repouso e durante o TEF foram continuamente registrados o volume minuto (VE), o VO<sub>2</sub> e a produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) pela análise de trocas gasosas pulmonares (analisador metabólico MedGraphics VO2000® Medical Graphics Corp., St. Paul,

MN). O equipamento foi calibrado previamente ao desenvolvimento da pesquisa e no início de cada TEF. O VO<sub>2máx</sub> foi coletado respiração à respiração (*breath by breath*), e o valor adotado para analisar os dados foi registrado como o consumo de oxigênio médio nos 30 segundos que antecediam a interrupção do TEF.

Para aplicar o modelo de estudos com os gêmeos MZ (caso-controle), a diferença absoluta intrapar no VO<sub>2máx</sub> de 10mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> foi empregada a fim de definir os pares de gêmeos discordantes à aptidão cardiorrespiratória. As análises foram realizadas com auxílio de um pacote estatístico comercial (SPSS, versão 13.0), adotando-se  $p < 0,05$  como nível de significância. Inicialmente, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a distribuição dos dados. O teste Wilcoxon foi empregado para testar a presença de diferenças entre os gêmeos discordantes (maior e menor VO<sub>2máx</sub>) em relação às variáveis antropométricas e bioquímicas.

## Resultados

Dos 38 pares de gêmeos MZ incluídos na pesquisa, somente nove apresentaram diferença intrapar no VO<sub>2máx</sub> igual ou superior a 10mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (discordantes). Os gêmeos discordantes, quatro pares de homens e cinco de mulheres com média de idade de 13,9±2,2 anos, foram estratificados em dois subgrupos, sendo um formado pelo irmão do par com maior VO<sub>2máx</sub> e outro formado pelo irmão com menor VO<sub>2máx</sub> (Tabela 1). Vale destacar que a diferença relativa dentro dos pares de gêmeos discordantes (com maior e menor VO<sub>2máx</sub>) variou entre 16,9 e 42,1% (média de 30,6±9,5%), enquanto que, para os concordantes, a variação foi de 0,3 a 33%, (média de 10,6±8,2%). Por sua vez, a média absoluta dessas diferenças aos pares discordantes foi de 13,5±3,7mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e de 3,6±2,3mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> para os concordantes.

Os gêmeos discordantes demonstraram valores médios de 45,9±10,0 *versus* 32,4±10,6mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> para o irmão com maior e menor VO<sub>2máx</sub>, respectivamente ( $p < 0,01$ ), porém, não apresentaram diferenças em relação às variáveis antropométricas (Tabela 1). A diferença no VO<sub>2máx</sub> entre o cogêmeo com maior e menor VO<sub>2máx</sub> prevaleceu mesmo quando os pares foram separados por gênero, ou seja, mulheres (40,6±6,3 *versus* 27,6±7,2) e homens (52,4±10,5 *versus* 38,4±12,0).

A Tabela 2 apresenta informações referentes às variáveis relacionadas ao metabolismo de glicose. Observou-se que, entre os pares de gêmeos MZ discordantes, a concentração de glicose em jejum foi significativamente inferior no cogêmeo com maior VO<sub>2máx</sub>. Entretanto, não houve diferenças para a insulina em jejum.

**Tabela 1** - Características antropométricas de nove pares de gêmeos monozigóticos discordantes para o consumo máximo de oxigênio†

|   | Maior VO <sub>2 máx</sub> (9) | Menor VO <sub>2 máx</sub> (9) | Valor p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| VO <sub>2 máx</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 45,9±10,0                     | 32,4±10,6                     | 0,008   |
| MC (kg)   | 46,4±9,0                      | 46,2±8,7                      | 0,953   |
| Estatura (cm)   | 155,7±11,5                    | 156,4±11,0                    | 0,343   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                      | 18,9±1,4                      | 18,7±1,5                      | 0,594   |
| Idade (anos)  | 13,9±2,2                      | 13,9±2,2                      | –       |
| Sexo (♂/♀)  | 4/5                           | 4/5                           | –       |

VO<sub>2 máx</sub>: consumo máximo de oxigênio; MC: massa corpórea; IMC: índice de massa corpórea; †diferença intrapar para o VO<sub>2 máx</sub> maior ou igual a 10mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>; dados apresentados como média e desvio padrão (±).

**Tabela 2** - Concentração de insulina e glicose em jejum de nove pares gêmeos monozigóticos discordantes para o consumo máximo de oxigênio

| Variáveis         | Maior VO <sub>2 máx</sub> * | Menor VO <sub>2 máx</sub> | Valor p |
|-------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| Insulina em jejum | 36,5±34,6 mg/dL             | 25,3±13,7 mg/dL           | 0,813   |
| Glicemia em jejum | 82,9±7,3 mg/dL              | 86,7±7,6 mg/dL            | 0,010   |

\*diferença intrapar para o consumo máximo de oxigênio maior ou igual a 10mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

## Discussão

A hipótese deste estudo foi que a discordância no VO<sub>2 máx</sub> (aptidão cardiorrespiratória) entre gêmeos idênticos  $\geq 10$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> seria capaz de influenciar o metabolismo de glicose, independentemente dos efeitos genéticos. Não foram observadas diferenças para a MC, estatura ou IMC entre os cogêmeos com maior e menor VO<sub>2 máx</sub>. No entanto, foi identificada diferença significativa entre os gêmeos discordantes na concentração de glicose em jejum. Em outras palavras, o cogêmeo com maior VO<sub>2 máx</sub> demonstrou menor concentração de glicose em jejum quando comparado ao seu irmão com menor VO<sub>2 máx</sub> (82,9±7,3 *versus* 86,7±7,6 mg/dL, respectivamente). Tendo em vista que os participantes pareados eram geneticamente idênticos, este resultado indica que a aptidão cardiorrespiratória pode modular a concentração plasmática de glicose independentemente dos fatores genéticos, porém, não há evidências desse efeito para a insulina em jejum.

As informações provenientes dos estudos que empregaram métodos tradicionais de pesquisas básicas e aplicadas (sem controle de efeitos genéticos), juntamente com os conhecimentos oriundos dos estudos com gêmeos MZ, fornecem subsídios para a discussão dos resultados encontrados no presente estudo. Neste sentido, a investigação de uma amostra de gêmeos MZ jovens (média de 25 anos) discordantes para obesidade revelou associações entre obesidade e alterações no metabolismo de lipídios<sup>(15)</sup>, disfunções endoteliais<sup>(16)</sup> e

distúrbios no metabolismo de aminoácido<sup>(17)</sup>, independentes da genética. A atividade física estimada por questionário em uma amostra de gêmeas MZ de meia idade revelou que as mais ativas fisicamente apresentaram menor adiposidade central e total do que suas cogêmeas mais obesas<sup>(13)</sup>. Gêmeos discordantes para a gordura visceral (14 mulheres e 9 homens; 33 a 59 anos) apresentaram significativas alterações na sensibilidade à insulina e na tolerância à glicose<sup>(18)</sup>. Foi demonstrado com a mesma amostra que os níveis de leptina plasmática estavam aumentados nos gêmeos obesos, independentemente dos efeitos genéticos<sup>(19)</sup>.

Apesar do significativo número de estudos que analisaram os efeitos da obesidade em fatores de risco metabólicos independentes da genética, a utilização do modelo de gêmeos MZ discordantes para o exercício ou aptidão cardiorrespiratória ainda é rara. A análise de 35 pares de gêmeos MZ (10 mulheres e 25 homens com 40,5±6,8 anos) discordantes quanto à prática de exercício físico vigoroso (o mais ativo corria em média 63km; o menos, 7km/semana) revelou que o comportamento ativo pode atenuar a influência genética sobre o IMC<sup>(20)</sup>. Em outro estudo, a investigação de 14 pares de gêmeos MZ discordantes para obesidade (24 a 27 anos) evidenciou uma associação significativa com defeitos na expressão dos genes que codificam componentes da fosforilação oxidativa mitocondrial no tecido adiposo de cogêmeos menos ativos<sup>(14)</sup>. Também foram pesquisados os efeitos da atividade física e da aptidão cardiorrespiratória sobre a captação de ácidos graxos livres (AGL) no tecido musculoesquelético,

miocárdio e fígado, independentemente da genética, em nove pares de gêmeos MZ (25,9±1,7 anos). Os resultados revelaram que o cogêmeo mais apto apresentou menor captação de AGL hepático (33%) do que seu irmão menos ativo<sup>(21)</sup>.

No presente estudo, que analisou os efeitos independentes da genética no metabolismo de glicose em gêmeos MZ com idades entre 11 a 18 anos, demonstrou-se menor concentração de glicose em jejum em cogêmeos MZ com maior aptidão cardiorrespiratória ( $VO_{2máx}$ ). Porém, os irmãos não diferiram, apesar da discordância no  $VO_{2máx}$ , para as variáveis antropométricas e concentrações plasmáticas de insulina em jejum. É interessante destacar que a semelhança observada entre os gêmeos MZ necessariamente não significa que o fenótipo (característica) seja genético em sua origem. Esta amostra foi composta por gêmeos jovens (11 a 18 anos) que vivem juntos e, por conseguinte, dividem o mesmo ambiente. A similaridade neste caso poderia ser o resultado do compartilhamento genético e ambiental, enquanto a discordância, por sua vez, deve indicar que a doença/disfunção se deve, no mínimo em parte, a fatores não genéticos<sup>(22)</sup>. Diferenças importantes entre o presente estudo e aqueles que empregam o mesmo modelo (caso-controle) é que os últimos investigaram amostras de gêmeos MZ mais velhos (superior a 24 anos) e que não viviam na mesma residência.

Juntamente com as evidências de que o  $VO_{2máx}$  pode atenuar a influência genética sobre o IMC (indicador de obesidade)<sup>(20)</sup>, influenciar a expressão de genes da fosforilação oxidativa mitocondrial no tecido adiposo<sup>(14)</sup> e reduzir a captação de AGL hepático<sup>(21)</sup>, sugere-se que uma maior aptidão cardiorrespiratória seja capaz de exercer efeitos primários e independentes dos fatores genéticos em doenças e distúrbios metabólicos como o DM2. Há evidências de que anormalidades na taxa de utilização de glicose em crianças com parentes de primeiro grau com DM2 (predispostos ao DM2) podem ser melhoradas com o aumento da aptidão cardiorrespiratória<sup>(23)</sup>.

No entanto, é importante destacar e justificar algumas limitações deste estudo. A primeira diz respeito ao estabelecimento de discordância a partir da aptidão cardiorrespiratória. Neste sentido, como a aptidão cardiorrespiratória (fundamentada em estudos de agregação familiar e de gêmeos) apresenta efeitos genéticos significativos (50 a 67%)<sup>(24,25)</sup>, os presentes resultados precisam ser interpretados com cautela. Entre as suposições do estudo com gêmeos, uma admite que um fenótipo transporta efeito genético superior quando apresenta baixa variância entre gêmeos MZ. Em estudos clássicos com gêmeos MZ, a discordância é definida a

partir de critérios bem fundamentados na literatura, sendo o fenótipo uma condição geralmente adquirida<sup>(26)</sup>. No entanto, mesmo em estudos nos quais a variância permite estabelecer discordância entre gêmeos idênticos (por exemplo, um dos gêmeos é diabético/obeso/hipertenso/sedentário e o outro, não), o fator genético ou ambiental que pode ter influenciado de maneira mais significativa tal discordância ainda é questionado<sup>(27,28)</sup>.

Adicionalmente, observou-se que o comportamento da aptidão cardiorrespiratória é inconstante durante a vida e recebe influências de fatores diversos, tais como: idade, sexo e nível de atividade física. Vale ressaltar ainda que, além do aprimoramento promovido pela prática de exercícios físicos no  $VO_{2máx}$ , o período correspondente à infância e à adolescência é marcado pelo crescimento e desenvolvimento progressivo de componentes do sistema cardiorrespiratório, que determinam o  $VO_{2máx}$  (pulmões, coração e músculos)<sup>(29)</sup>. Desse modo, uma possível discordância no  $VO_{2máx}$  nesta faixa etária em indivíduos geneticamente idênticos seria mais provável devido aos efeitos ambientais (atividade física e/ou exercício físico). Em outras palavras, os determinantes que distinguem a aptidão aeróbia de um gêmeo MZ em relação a seu irmão poderiam ser creditados ao ambiente, pois, neste modelo, as alterações observadas no  $VO_{2máx}$  em função do próprio crescimento e desenvolvimento de diversos sistemas estariam sob controle genético. Considerando o aumento no  $VO_{2máx}$  provocado pelo crescimento, reduzir (perder) capacidade aeróbia nessa fase é menos provável do que aumentá-la. Portanto, desconsiderando os erros provenientes do avaliador, do avaliador e do equipamento de medida, é possível que o cogêmeo do par discordante que demonstrou maior  $VO_{2máx}$  neste estudo seja realmente mais ativo do que seu irmão correspondente.

Por fim, em relação às limitações deste estudo, é interessante abordar o valor de corte de 10mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> adotado para estabelecer discordância entre os gêmeos MZ. Em um estudo longitudinal com gêmeos MZ e DZ discordantes para aptidão cardiorrespiratória (26,4±4,9 *versus* 32,5±5,5mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), os pesquisadores utilizaram valor de corte menor (≈6mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) e enfatizaram que as diferenças dentro dos pares foram suficientes para identificar distúrbios metabólicos<sup>(30)</sup>. Em outra pesquisa, os investigadores adotaram 9% como valor de corte para determinar discordância (média de 18±10%) no  $VO_{2máx}$  de gêmeos MZ. Os gêmeos mais e menos aptos apresentaram, respectivamente, valores de 50,9±5,1 *versus* 43,4±6,7mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup><sup>(21)</sup>. Vale destacar que a diferença relativa entre os gêmeos com maior

e menor  $VO_{2\text{máx}}$  (discordantes) no presente estudo variou de 16,9 a 42,1%, com média de  $30,6 \pm 9,5\%$ . Ainda, a média absoluta dessas diferenças foi de  $13,5 \pm 3,7 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  para os pares discordantes (Tabela 1) e de aproximadamente  $7,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  no estudo de Hannukainen *et al.*<sup>(21)</sup>.

Considerando, portanto, as limitações do estudo e os resultados encontrados, é possível sugerir que o modelo de estudo caso-controle sustenta a hipótese de que a aptidão cardiorrespiratória pode modular a concentração de glicose na infância e na adolescência, independentemente de fatores genéticos. O resultado encontrado revela a

importância da aptidão cardiorrespiratória na prevenção de distúrbios metabólicos associados à tolerância à glicose e confirma o que estudos experimentais, sem controle genético, vêm enfaticamente relatando, ou seja, que uma menor aptidão cardiorrespiratória (todas as idades) está associada, entre outros problemas, a distúrbios no metabolismo de glicose.

## Agradecimentos

Aos gêmeos e seus pais pela participação neste estudo.

## Referências bibliográficas

- Baier LJ, Hanson RL. Genetic studies of the etiology of type 2 diabetes in Pima Indians: hunting for pieces to a complicated puzzle. *Diabetes* 2004;53:1181-6.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F *et al.* Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-83.
- Barreto SM, Passos VM, Almeida SK, Assis TD. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22:239-45.
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2009;9:512-26.
- Imperatore G, Cheng YJ, Williams DE, Fulton J, Gregg EW. Physical activity, cardiovascular fitness, and insulin sensitivity among U.S. adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1567-72.
- Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:3G-10.
- DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: b-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
- Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999;130:89-96.
- Lee DC, Sui X, Church TS, Lee IM, Blair SN. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2009;32:257-62.
- Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1310-6.
- Kasa-Vubu JZ, Lee CC, Rosenthal A, Singer K, Halter JB. Cardiovascular fitness and exercise as determinants of insulin resistance in postpubertal adolescent females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:849-54.
- Pietiläinen KH, Rissanen A, Kaprio J, Mäkimattila S, Häkkinen AM, Westerbacka J *et al.* Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E768-74.
- Samaras K, Kelly PJ, Chiano MN, Spector TD, Campbell LV. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999;130:873-82.
- Mustelin L, Pietiläinen KH, Rissanen A, Sovijärvi AR, Piirilä P, Naukkarinen J *et al.* Acquired obesity and poor physical fitness impair expression of genes of mitochondrial oxidative phosphorylation in monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E148-54.
- Pietiläinen KH, Sysi-Aho M, Rissanen A, Seppänen-Laakso T, Yki-Järvinen H, Kaprio J *et al.* Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects - a monozygotic twin study. *PLoS ONE* 2007;2:e218.
- Pietiläinen KH, Bergholm R, Rissanen A, Kaprio J, Häkkinen AM, Sattar N *et al.* Effects of acquired obesity on endothelial function in monozygotic twins. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:826-37.
- Pietiläinen KH, Naukkarinen J, Rissanen A, Saharinen J, Ellonen P, Keränen H *et al.* Global transcript profiles of fat in monozygotic twins discordant for BMI: pathways behind acquired obesity. *PLoS Med* 2008;5:e51.
- Rönnemaa T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A *et al.* Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:383-7.
- Rönnemaa T, Karonen SL, Rissanen A, Koskenvuo M, Koivisto VA. Relation between plasma leptin levels and measures of body fat in identical twins discordant for obesity. *Ann Intern Med* 1997;126:26-31.
- Williams PT, Blanche PJ, Krauss RM. Behavioral versus genetic correlates of lipoproteins and adiposity in identical twins discordant for exercise. *Circulation* 2005;112:350-6.
- Hannukainen JC, Nuutila P, Borra R, Kaprio J, Kujala UM, Janatuinen T *et al.* Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins. *J Physiol* 2007;578:347-58.
- Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
- Ahn CW, Song YD, Nam JH, Kim DM, Woo SO, Park SW *et al.* Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with Type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2004;21:59-63.
- Maes HH, Beunen GP, Vlietinck RF, Neale MC, Thomis M, Vanden Eynde B *et al.* Inheritance of physical fitness in 10-yr-old twins and their parents. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1479-91.
- Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J *et al.* Familial aggregation of VO2 max response to exercise training: results from the HERITAGE family study. *J Appl Physiol* 1999;87:1003-8.
- Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;95:690-8.
- Guo SW. Does higher concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins suggest a genetic component? *Hum Hered* 2001;51:121-32.
- Hawkes CH. Twin studies in medicine--what do they tell us? *QJM* 1997;90:311-21.
- Rowland TW. *Pediatric laboratory exercise testing: clinical guidelines*. Champaign: Human Kinetics Publishers; 1993.
- Leskinen T, Waller K, Mutikainen S, Aaltonen S, Ronkainen PH, Alén M *et al.* Effects of 32-year leisure time physical activity discordance in twin pairs on health (TWINACTIVE study): aims, design and results for physical fitness. *Twin Res Hum Genet* 2009;12:108-17.