

GENETIC EPIDEMIOLOGY OF RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE. A STUDY OF MIDDLE-AGED TWINS

Samenvatting

Inleiding

Het is een bekend gegeven dat hart- en vaatziekten (HVZ) vaak in dezelfde families voorkomen. Dit familiale risico op HVZ zou theoretisch veroorzaakt kunnen worden door (een combinatie van) twee effecten: erfelijke factoren of gemeenschappelijke factoren in de omgeving (bijv. gezinsinvloeden). Uit tweelingstudies blijkt dat gemeenschappelijke genen een grotere invloed hebben op sterfte aan HVZ dan een gedeelde (gezins)omgeving. Resultaten van verdere studies wijzen erop dat het genetisch risico op HVZ slechts gedeeltelijk verklaard kan worden door de erfelijkheid van bekende (traditionele) risicofactoren zoals hypertensie, roken en cholesterol. Andere risicofactoren, die de tussenliggende stappen representeren in het causale pad van genen tot het uiteindelijke ontstaan van HVZ, moeten daarom in overweging worden genomen. Kandidaten voor deze intermediaire risicofactoren welke zijn besproken in deze dissertatie, zijn stress-reactiviteit, insuline en de vagale controle van het hart.

Het duidelijke verschil in HVZ-incidentie tussen mannen en vrouwen en veranderingen in het risicoprofiel met de leeftijd, impliceren dat de invloed van genen en omgeving op risicofactoren voor HVZ ook van sexe en leeftijd afhankelijk zouden kunnen zijn. Deze dissertatie heeft zich dan ook op twee vragen geconcentreerd: 1) Wat is de relatieve bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden op intermediaire en traditionele risicofactoren? En 2) Zijn deze bijdragen afhankelijk van sexe en leeftijd? Om dit te kunnen onderzoeken werden risicofactoren gemeten in vijf groepen tweelingen van middelbare leeftijd, onderverdeeld naar zygositeit en sexe. Naast groepen mannelijke en vrouwelijke tweelingen van gelijke sexe omvatte de steekproef ook een groep tweelingen van ongelijke sexe. De stabiliteit van genetische invloed over de leeftijd kon worden getoetst door de gegevens van de tweelingen van middelbare leeftijd in dit project te combineren met gegevens van een eerder project waarin ouders tezamen met hun tweelingkinderen werden gemeten.

Respiratoire Sinus Aritmie

De Respiratoire Sinus Aritmie (RSA) is de variatie van de hartslag zoals deze door de ademhaling wordt veroorzaakt. Het is een gevoelige, non-invasieve index door de vagale controle van het hart. Een sterke RSA, gekarakteriseerd door een grote hartslagvariabiliteit, wordt gezien als een indicator voor de gezondheid van het hart. Een verminderde hartslagvariabiliteit hangt samen met hartziekte en hypertensie. Een zwakke RSA kan daarom worden beschouwd als een intermediaire risicofactor voor HVZ. Verder is het zo dat RSA afneemt met de leeftijd en onder invloed van psychologische stress. In het tweede hoofdstuk werden schattingen van de genetische en omgevingsinvloeden op de RSA vergeleken tussen een restconditie en condities van mentale en fysieke stress, terwijl rekening gehouden werd met de invloed van leeftijd en ademhalingsfrequentie op de RSA. In alle experimentele condities konden individuele verschillen het best verklaard worden dooradditief genetische en unieke omgevingsinvloeden, onafhankelijk van leeftijd en ademhalingsfrequentie. Deze factoren beïnvloeden de RSA in gelijke mate in beide sexen. De totale genetische invloed op de RSA varieerde tussen de 28% en 43% over de experimentele

condities. Hoewel er een grotere afname in de invloed van unieke omgevingsfactoren op de RSA verwacht werd bij stressvollere taken, werd dit door de resultaten niet bevestigd. De erfelijkheidsschattingen van de RSA tijdens de verschillende stresscondities bleken namelijk niet systematisch groter te worden met de grootte van de stressresponse op de taken. Correctie voor de invloed van de ademfrequentie bleek nauwelijks effect te hebben op de grootte van de RSA-erfelijkheidsschattingen. De covariantie tussen de ademfrequentie en de RSA, welke in alle condities werd gevonden, kan worden toegeschreven aan een combinatie van gecorreleerde unieke omgevingsfactoren en gecorreleerde additief genetische factoren.

Nuchtere insuline

Het derde hoofdstuk stelde de vraag aan de orde in welke mate genetische en omgevingsfactoren een andere intermediaire risicofactor, namelijk nuchtere insuline, beïnvloeden. In populatiestudies wordt nuchtere insuline beschouwd als de beste maat voor insulineresistentie, welke op zijn beurt een voorloper is van zowel niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus als ook, via het insulineresistentie syndroom (syndroom X), van HVZ. Bovendien werd in hoofdstuk 3 getest of de homeostatische regulatie door insuline van de glucoseconcentratie in het bloed, het best verklaard kon worden door een enkelvoudig causaal pad van insuline naar glucose (of omgekeerd) of door twee reciproke paden (dat wil zeggen een negatieve terugkoppeling tussen insuline en glucose). Net als voor RSA liet een model met genetische en unieke omgevingsfactoren de beste overeenkomst met de data zien. De invloed van erfelijkheid op nuchtere insuline was klein (21%) en gelijk voor mannen en vrouwen. De interactie tussen insuline en glucose werd het beste beschreven door een model met reciproke paden.

Stress-activiteit

Resultaten betreffende de erfelijkheid van activiteit op laboratorium stresstaken waren inconsistent in deze studie. In hoofdstuk 2 werd beschreven dat het patroon van tweelingcorrelaties van RSA-activiteit onverenigbaar was met een biologisch plausibel model. In hoofdstuk 4 bleek uit een overzicht van tweelingstudies en de analyse van onze eigen data dat bloeddrukactiviteit matig erfelijk zou kunnen zijn. Er werden echter verschillende resultaten gevonden voor verschillende stresstaken. De reden voor de inconsistentie in de bevindingen zou kunnen liggen in de minder betrouwbare bepaling van activiteitsmaten vergeleken met de betrouwbaarheid van de nivo's van bijvoorbeeld RSA en bloeddruk. Activiteit wordt berekend als het verschil tussen twee nivo's, wat de error term doet toenemen. Een andere mogelijkheid is dat iemands activiteit eenvoudigweg een minder betrouwbare persoons-eigenschap is. Zulke beperkte betrouwbaarheden zouden kunnen leiden tot inconsistente patronen in tweelingcorrelaties en zo tot variabiliteit in schattingen van genetische en omgevingsinvloeden.

Leeftijdsafhankelijke genexpressie voor lipiden en bloeddruk

In hoofdstuk 4 en 5 werd onderzocht of de expressie van genen in de kindertijd verschilt met die tijdens volwassenheid voor fenotypen gerelateerd aan bloeddruk en metabolisme van lipiden. In beide hoofdstukken werd een overzicht van de literatuur van tweelingstudies gegeven en erfelijkheidsschattingen van deze studies werden geordend naar leeftijd van de onderzochte tweelingsteekproeven. Uit deze gegevens kon worden geconcludeerd dat erfelijkheidsschattingen voor systolische en diastolische bloeddruk, totaal cholesterol, low density lipoproteïne, high density lipoproteïne en triglyceriden geen duidelijke leeftijdstrend

laten zien; schattinge waren telkens hoog en bleven redelijk stabiel met de leeftijd. Erfelijkheidsschattingen waren wat variabelere voor apolipoproteïnen en bloeddrukreactiviteit op de stresstaken. Ook voor deze variabelen kon geen duidelijke leeftijdstrend worden ontdekt. Voor onze eigen analyses combineerden wij de data van de tweelingen van middelbare leeftijd met data van een eerder project waarin ouders en hun tweelingkinderen werden gemeten. Deze unieke combinatie van gegevens maakte het mogelijk een uitgebreid ouder-tweeling model te specificeren, waarmee we genetische stabiliteit konden schatten zonder de beschikking te hebben over longitudinale data. De resultaten voor bloeddruk, lipiden en lipoproteïnen lieten zien dat gedeeltelijk verschillende genen tot expressie komen tijdens de kindertijd en de volwassenheid. Bij apolipoproteïnen-A1 en -B en lipoproteïne(a) zijn het daarentegen dezelfde genen die tot uiting komen tijdens deze verschillende levensperiodes. De bloeddrukreactiviteitsdata lieten de toepassing van het uitgebreide ouder-tweeling model niet toe. Bovenstaande resultaten wijzen erop dat bloeddruk, lipiden en lipoproteïnen waarschijnlijk beïnvloed worden door een andere combinatie van genen in verschillende periodes van het leven.

Sexe verschillen

Door het opnemen van paren van ongelijke sexe samen met mannelijke en vrouwelijke paren van gelijke sexe waren we niet alleen in staat te bepalen of de grootte van genetische en omgevingsinvloeden verschilde tussen de sexen, maar konden we bovendien testen of verschillende genen tot uiting kwamen in mannen en vrouwen. Een opmerkelijke bevinding in onze studie was de bijna complete afwezigheid van sexeverschillen in genetische en omgevingsinvloeden op de verschillende onderzochte risicofactoren. De grote verschillen in incidentie en mortaliteit van HVZ tussen de sexen lijkt dan ook niet verklaard te kunnen worden door sexeverschillen in genetische invloed op de gemeten risicofactoren.

Conclusies

Over het algemeen werden matig tot hoge erfelijkheidsschattingen gevonden voor de meeste risicofactoren die werden onderzocht in zowel jonge als oudere tweelingen. De lage schatting voor nuchtere insuline was de enige uitzondering. De genetische variatie was meestal van additieve aard, dominantie variantie bleek onbelangrijk. Wat betreft omgevingsfactoren: deze waren altijd specifiek voor het individu. Geen enkele van de onderzochte variabelen werd door gemeenschappelijke gezinsfactoren beïnvloed. Voor personen van middelbare leeftijd zoals de tweelingen in dit onderzoek, is zo'n resultaat enigszins te verwachten aangezien ze niet meer in het gezin wonen waarin ze zijn opgegroeid. Samenvattend wijzen de resultaten erop dat individuele verschillen in risicofactoren voor HVZ voor het overgrote deel verklaard kunnen worden door een combinatie van blootstelling aan unieke omgeving en multiple genen die op een additieve wijze hun invloed uitoefenen. Met enig voorbehoud kan daarom gesteld worden dat preventie van HVZ zich voornamelijk dient te richten op de beïnvloeding van unieke omgevingsfactoren. Anderzijds betekent de grote invloed van erfelijkheid zoals die voor de meeste risicofactoren gevonden werd, in geen geval dat daar niets meer aan te doen zou zijn. Een erfelijke aanleg komt namelijk pas tot uiting bij bepaalde leefgewoonten. Gedragsinterventies gericht op (niet) roken, regelmatige lichaamsbeweging en gezonde voeding blijven daarom van groot belang. Toekomstig onderzoek zal zich meer moeten gaan richten op de complexiteit van het ontstaan van HVZ welke gekenmerkt wordt door de interactie tussen meerdere risicofactoren tegelijkertijd. Met behulp van multivariate

modellen van tweelingdata zal onderzocht kunnen gaan worden of de oorzaak van de relatie tussen verschillende risicofactoren aan genetische dan wel omgevingsinvloeden kan worden toegeschreven. Verder duidt de grote invloed van erfelijkheid op de meeste risicofactoren erop, dat het wellicht de moeite loont in toekomstig onderzoek op zoek te gaan naar de specifieke genen die de verschillende risicofactoren beïnvloeden. Door tweelingstudies naar risicofactoren van HVZ uit te breiden met DBNA marker gegevens, wordt het mogelijk de verschillende genen in kaart te brengen die van invloed zijn op bijvoorbeeld bloeddruk of componenten van het lipidenmetabolisme. Een dergelijke studie is onlangs van start gegaan. Multivariate analysetechnieken kunnen hierbij gebruikt worden om te testen of gecorreleerde risicofactoren beïnvloed worden door dezelfde genetische factor. Individuele scores voor zo'n gemeenschappelijke genetische factor kunnen geschat worden, waardoor het vermogen een bepaald gen te detecteren aanzienlijk toeneemt.