



Genetisk epidemiologi og tvillingforskning

REDAKSJONELT

IRGENS LM

En stigende tvillingrate er en utfordring for perinatalmedisinen, men en gave til medisinsk årsaksforskning

Kunnskap om årsak er en viktig forutsetning for å lykkes både i forebyggende og klinisk medisin. Ved epidemiologiske studier kan sykdomsfremkallende faktorer identifiseres. Disse kan grovt sett inndeles i arvelige faktorer og miljøfaktorer. Fordi det stort sett har vært umulig å måle arvelige faktorer hos den enkelte, har tradisjonell epidemiologi, med enkelte viktige unntak, vært henvist til å kartlegge betydningen av miljøfaktorene. Ulike typer epidemiologiske studier av eneggede og toeggede tvillinger, med og uten felles oppvekst, tar sikte på å isolere og kvantitere den betydning arvelige og miljømessige faktorer samlet sett har i etiologien for nærmere angitte sykdommer. Tvillingraten i Norge er stigende (1), hovedsakelig pga. assistert befruktning (2).

I to artikler i dette nummer av Tidsskriftet omtales tvillingstudier vedrørende astma (3) og psykiatriske sykdommer (4). I begge artiklene fremheves de store muligheter til økt etiologisk innsikt slike tvillingstudier gir, hvilke antakelser studiene bygger på og de aktuelle feilkilder og svakheter som metodene har.

Har begge tvillingene i et tvillingpar en bestemt egenskap, for eksempel en sykdom, benevnes dette konkordans. Eneggede (monozygote) tvillinger er genetisk like, i motsetning til toeggede (dizygote) tvillinger og andre søsken. Hvis genetiske faktorer alene er årsak til en sykdom, vil man forvente 100% konkordans blant eneggede tvillinger, men ikke blant toeggede. Avviket fra dette har tradisjonelt vært sett på som uttrykk for den relative betydning av miljømessige faktorer, mens forskjellene mellom eneggede og toeggede er uttrykk for genetiske faktorer.

En antakelse om likt oppvekstmiljø for tvillinger er systematisk satt til side i studier av tvillinger som skilles tidlig i livet, for eksempel ved adopsjon. En bortadoptert tvilling i et enegget tvillingpar får et materielt og emosjonelt annet miljø enn den andre tvillingen. En høy konkordans i slike studier vil derfor tale mer for arvelighet enn tilsvarende funn i vanlige tvillingstudier. En lavere konkordans vil danne utgangspunkt for studier av miljømessige ulikheter utført som en konvensjonell pasient-kontroll-studie.

Antakelsen om likt oppvekstmiljø for eneggede og toeggede tvillinger som har vokst opp sammen, er ikke nødvendigvis fullt ut korrekt. Svikt i denne antakelsen vil bidra til overestimering av den genetiske komponenten. Felles placenta for eneggede tvillinger kan representere en spesiell miljømessig risikofaktor som kan bidra til et høyt konkordanstall.

Hos eneggede tvillinger er det nylig påvist holdepunkter for økt forekomst av insulinresistens (5). Eksemplet viser betydningen av å vurdere både konkordanstall og tall for forekomst totalt blant ulike tvillingtyper og blant ikke-tvillinger.

Måten diagnosen stilles på, er svært viktig i denne type studier. I psykiatrien gir en studie basert på diagnostikk utført av en og samme undersøker større mulighet for ensartethet. Ulempen er at undersøkeren kan være forutinntatt pga. kjennskap til zygositetsdiagnosen og etter å ha undersøkt kotvillingen. Ved å basere tvillingstudier på sykdomsregistre og registre med informasjon om familieforhold vil effektfordreiningen (bias) ikke bli så uttalt.

Vi har hatt spesielt gode muligheter for å gjennomføre psykiatriske tvillingstudier i Norge. Psykoseregisteret ble opprettet i 1939 og ble oppdatert retrospektivt flere tiår ved hjelp av journaldata (6). Et stort antall norske tvillingsett med opplysninger om zygositet født etter 1914 har vært tilgjengelig gjennom Tvillingregisteret ved Institutt for medisinsk genetikk, Universitetet i Oslo (7). Nedleggelsen av Psykoseregisteret reduserte muligheten for slike studier i Norge. Hvis vi får et sentralt pasientregister, vil vi igjen kunne gjennomføre registerbaserte tvillingstudier vedrørende psykiatriske og somatiske tilstander. Andre aktuelle datakilder er det sentrale personregister i Statistisk sentralbyrås regi, opprettet i 1964, med opplysninger om slektskapsrelasjoner fra både før og etter 1964, samt Medisinsk fødselsregister i Bergen, som også inneholder en lang rekke medisinske utfallsvariabler (1).

Fordi tvillingstudier er så viktige i medisinsk årsaksforskning, vil et relativt lite antall tvillinger kunne gi grunnlag for et høyt antall studier som vil dekke en rekke somatiske og psykiatriske sykdommer. Dette vil medføre et tilsvarende høyt antall henvendelser og en tilsvarende slitasje for deltakerne. Vi må anta at dette går utover deltakerprosenten. Alternativt kan tvillingforskning baseres på registerkobling alene etter tillatelse fra Statens helsetilsyn og Datatilsynet. Slik forskning skal utføres med anonymiserte filer og vil ikke involvere deltakerne direkte. Registerstudier er også å foretrekke ved sykdommer som har høy debutalder, for tvillingpar kan feilklassifiseres som diskordante hvis sykdommen hos kotvillingen debuterer sent.

De molekylærbiologiske fremskritt og kartleggingen av menneskets genom har brakt genetisk epidemiologi over i en ny æra med store utfordringer (8). Oppgaven blir å avklare epidemiologiske samvariasjoner mellom sykdommer og gener (kandidatgener). Analyse av effektmodifikasjon, ved interaksjon mellom de ulike kandidatgener eller mellom kandidatgener og miljøfaktorer, vil stå sentralt i dette arbeidet. Slik kunnskap vil kunne bli meget nyttig i det praktiske forebyggende helsearbeid. Kunnskap om genetisk betinget sårbarhet vil eksempelvis kunne forklare hvilke røykere som får lungekreft og hvilke kvinner med folatmangel som får barn med spina bifida.

Denne type forskning vil omfatte befolkningsundersøkelser med opplysninger på individnivå om et vidt spektrum av miljøfaktorer og genetiske faktorer på den ene side og om ulike helseutfall på den annen. Den enorme interessen internasjonalt for disse undersøkelsene, både medisinsk og kommersielt, har medført betydelig debatt. Problemenes kompleksitet krever avklaringer både hva angår etikk og epidemiologiske metoder.

Lorentz M. Irgens

Lorentz M. Irgens (f. 1942) er professor i forebyggende medisin ved Universitetet i Bergen og leder av Medisinsk fødselsregister.

LITTERATUR:

1. Fødsler i Norge gjennom 30 år. Bergen: Medisinsk fødselsregister, 1997.
2. Düring V, Maltau JM, Forsdahl F, Åbyholm T, Kolvik R, Ertzeid G et al. Svangerskap, fødsel og barn etter invitro-fertilisering i Norge 1988-91. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 2054-60.
3. Magnus P, Harris JR, Nystad W, Tambs K. Hva kan tvillingforskning fortelle om årsaker til sykdom?

Tidsskr NorLægeforen 1999; 119: 3317-21.

4. Kringlen E. Tvillingstudier i psykiatrien. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3322-8.

5. Poulsen P, Vaag A, Beck-Nielsen H. Does zygozity influence the metabolic profile of twins? BMJ 1999; 319;151-4.

6. Irgens LM, Bjerkedal T. Utviklingen av informasjonssystemer i helsesektoren og bruken av disse i det forebyggendehelsearbeid. Tidsskr Nor Lægeforen 1976; 96: 295-300.

7. Magnus P, Berge K, Nance WE. Predicting zygozity in Norwegian twin pairs born 1915-1960. Clin Genet 1983; 24:103-12.

8. Collins FS. Shattuck lecture, medical and societal consequences of the human genome project. N Engl J Med 1999;341: 28-37.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no