

Samenvatting

Het belangrijkste resultaat uit dit onderzoek is, dat de overeenkomsten tussen gezinsleden met betrekking tot risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten voornamelijk worden veroorzaakt door hun genetische verwantschap. Het feit dat ouders en kinderen leven en opgroeien in hetzelfde gezin is niet of nauwelijks van invloed op de meeste cardiovasculaire risicofactoren die in dit onderzoek werden gemeten. In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de mate waarin erfelijke invloeden van belang zijn voor cardiovasculaire risicofactoren die zijn onderzocht in een groep Nederlandse tweelingen (14-21 jaar) en hun ouders (35-65 jaar).

Tabel 1 Invloed van erfelijkheid (uitgedrukt als percentage van totale variantie) op cardiovasculaire risicofactoren

	RSA SBP DBP					
	Gemeten tijdens rust en mentale stress taken (reactie tijd (RT) en hoofdreken (MA) taak) in 160 adolescente tweelingparen					
	Erfelijkheid					
	Rust1	Rust2	RT1	RT2	MA1	MA2
Respiratoire sinus aritmie	29	37	43	48	51	51
Systolische bloeddruk*	52	55	61	64	62	66
Diastolische bloeddruk*	57	51	59	58	64	53

Cholesterol (Apo)lipoproteïnen Lathosterol Plantsterolen HRG

Gemeten in 160 adolescente tweelingparen en hun ouders

Erfelijkheid

	Ouders	Kinderen
Totaal cholestorol	29	81
Triglyceriden	10	65
High-density lipoproteïne (HDL)	35	71
Low-density lipoproteïne (LDL)	37	82
Apolipoproteïne-A1	35	78
Apolipoproteïne-A2	50	80
Apolipoproteïne-B	38	81
Apolipoproteïne-E	31	87
Lipoproteïne(a)	98/93	98/93**
Lathosterol	29	29***
Campesterol	80	80
β -Sitosterol	73	73
Histidine-rijk glycoproteïne	69	69

Sport Roken

Deelname aan sportactiviteiten (gemeten in 90 tweelingparen en hun Ouders) en rookgedrag (gemeten in 1600 tweelingparen en ouders)

	Erfelijkheid	Gemeenschappelijke
Sport	64	0
Roken	39	53

* Schattingen op grond van univariate analyses. De multivariate genetische analyses lieten ook een effect zien van gemeenschappelijke omgevingsfactoren voor SBP in jongens en meisjes en voor DBP in meisjes, met name voor bloeddruk gemeten tijdens rust.

** Het eerste getal is de schatting voor mannen, het tweede voor vrouwen.

*** Voor lathosterol was ook sprake van gemeenschappelijke omgevingsinvloeden die 37% van de totale variantie verklaarden.

Respiratoire sinus aritmie, systolische en diastolische bloeddruk

Respiratoire sinus aritmie (RSA) geeft de cyclische variaties in hartslag weer als gevolg van ademhaling en is een index van de vagale beïnvloeding van het hart. Een hoge RSA wordt gezien als een indicator van goede gezondheid, zowel wat betreft het functioneren van het cardiovasculaire systeem als van het centrale zenuwstelsel. De erfelijkheid van RSA bleek in belangrijke mate af te hangen van de omstandigheden waaronder RSA werd gemeten. De relatieve invloed van erfelijke factoren was twee keer zo hoog tijdens stressvolle laboratoriumtaken als tijdens rustperioden. Uit multivariate analyses bleek dat de hoeveelheid genetische variantie in RSA hetzelfde was tijdens rust en stress taken, maar dat de omgevingsvariantie

aanzienlijk verminderde tijdens mentale stress taken. Multivariate genetische modellen lieten ook zien dat tijdens rust en taak dezelfde genen tot expressie komen. Individuele verschillen in vagale tonus die afhankelijk zijn van het genotype, kunnen dus nauwkeuriger worden vastgesteld tijdens stress dan tijdens rust.

Dergelijke effecten van mentale stress waren ook aanwezig voor bloeddruk. In de univariate genetische analyses werden geen verschillen tussen jongens en meisjes gevonden voor de mate waarin bloeddruk beïnvloed werd door erfelijke factoren. Uit multivariate analyses bleek dat de intercorrelaties tussen bloeddrukwaarden gemeten in de verschillende condities lager waren voor meisjes dan voor jongens. Daarom werden de multivariate genetische analyses apart uitgevoerd voor meisjes en jongens. Deze analyses lieten zien dat de erfelijkheid van systolische en diastolische bloeddruk in beide sexen en van diastolische bloeddruk in vrouwen hoger was tijdens stressvolle taken dan tijdens rust en dat de invloed van gemeenschappelijke omgevingsfactoren juist afnam tijdens stress taken. Voor diastolische bloeddruk in mannen werd geen invloed van gemeenschappelijke omgevingsfactoren gevonden.

Cholesterol, lipoproteïnen en apolipoproteïnen

Voor alle lipide, lipoproteïne en apolipoproteïne parameters werden grote verschillen in fenotypische variantie en erfelijkheid tussen generaties gevonden. Het model dat de beste verklaring gaf voor deze verschillen in variantie en voor de overeenkomsten tussen tweelingen en tussen ouders en kinderen, gaf aan dat er een significante toename was in de invloed van omgevingsfactoren als mensen ouder worden. De hoeveelheid genetische variantie was ongeveer even groot in de volwassen ouders als in hun adolescentie kinderen. Omdat erfelijkheid een relatieve maat is (genetische variantie gedeeld door totale variantie) neemt de erfelijkheid van de lipide, lipoproteïne en apolipoproteïne parameters af met het ouder worden. Deze analyses zijn echter gebaseerd op de assumptie dat in beide generaties dezelfde genen tot expressie komen. Om de correlatie te schatten tussen de genetische invloeden die tijdens de adolescentie en daarna tot uitdrukking komen zijn longitudinale data van genetisch verwante proefpersonen nodig. Een alternatief voor een longitudinale studie zou zijn het bestaande ouder-tweeling design uit te breiden met data van volwassen tweelingen. In dat geval kan de invloed van genetische factoren apart worden geschat voor elke generatie, op basis van de gegevens van adolescentie en

volwassen tweelingen. Als in iedere generatie de erfelijkheid van de lipide en andere parameters bekend is, kan de ouder-kind correlatie worden gebruikt om de correlatie te schatten tussen genetische invloeden die tijdens de adolescentie en de volwassenheid tot expressie komen (Stalling, Baker & Boomsma, 1989). Op overeenkomstige wijze kan de stabiliteit van de omgevingsinvloeden worden onderzocht. Een dergelijk onderzoek wordt op dit moment uitgevoerd. Bovendien kan met de gegevens van oudere tweelingen worden onderzocht of een gedeelte van de toename in omgevingsvariantie moet worden toegeschreven aan een interactie tussen genotype en omgeving (GxE interactie). In de gebruikelijke covariantie structuur modellen kan deze vorm van interactie niet worden onderscheiden van de random omgevingscomponent. Met multivariate cholesterol data van adolescente tweelingen en hun ouders, en van een ouder tweelingcohort kunnen individuele factor scores worden berekend, die kunnen worden aangewend om te onderzoeken of er sprake is van GxE interactie (Molenaar & Boomsma, 1987).

Lipoproteïne(a)

Recent onderzoek suggereert dat een aanzienlijk deel van het risico op hart- en vaatziekten dat voorspeld kan worden op grond van het voorkomen van hart- en vaatziekten in de familie, verklaard kan worden door variantie in plasma lipoproteïne(a) [Lp(a)] concentraties. Zo werden door Hoefler et al. (1988) significante verschillen gevonden in Lp(a) niveau tussen een groep personen van wie de ouders een hartaanval achter de rug hadden en een controle groep van dezelfde leeftijd. Voor andere lipiden en lipoproteïnen werden geen verschillen tussen beide groepen gevonden. Durrington et al. (1988) voerden een discriminant analyse uit op gegevens van infarct patiënten en een controlegroep. De resultaten lieten zien dat apolipoproteïne(a), het essentiële eiwitonderdeel van Lp(a), even informatief was als voorkomen van hart- en vaatziekten in de familie om beide groepen te onderscheiden. In ons onderzoek was de erfelijkheid van plasma Lp(a) concentraties hoger dan van enige andere variabele. Er waren geen verschillen tussen generaties in erfelijkheid van Lp(a). Het grootste gedeelte van de genetische bijdrage aan de variantie in Lp(a) concentraties kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan het zeer polymorfe apo(a) locus dat ligt op chromosoom 6. De apo(a) fenotypes van alle proefpersonen die hebben meegedaan aan ons onderzoek worden op dit moment

bepaald. Als deze informatie beschikbaar is, zal het mogelijk zijn om nauwkeurig de bijdrage van het apo(a) locus te kwantificeren tegen de achtergrond van de bijdragen van andere genen.

Lathosterol, campesterol en β -sitosterol

Lathosterol is een afspiegeling van de cholesterol synthesesnelheid in vivo. Dit is een van de weinige variabelen in ons onderzoek waarvoor een belangrijke bijdrage werd gevonden van voor broers en zussen gemeenschappelijke omgevingsfactoren.

Daarnaast was sprake van een vrij lage erfelijkheid. Variantie in plasma campesterol en β -sitosterol concentraties werd in hoge mate beïnvloed door erfelijke factoren.

Voor deze twee plantsterolen werd geen beïnvloeding door gemeenschappelijke omgevingsfactoren gevonden. Campesterol en β -sitosterol reflecteren beide de cholesterolopname uit voedsel en worden niet door het lichaam zelf aangemaakt. Slechts een klein deel van deze in het voedsel aanwezige sterolen wordt door het lichaam opgenomen. Onze resultaten doen sterk vermoeden dat dit opnameproces genetisch wordt gestuurd. Het feit dat personen uit een gezin, die deelnamen aan ons onderzoek, essentieel hetzelfde voedingspatroon bleken te hebben, was geen factor van belang voor verschillen in plasma concentraties van deze plantsterolen.

Histidine-rijk glycoproteïne

Histidine-rijk glycoproteïne (HRG) is een niet-enzymatisch eiwit dat betrokken is bij de bloedstolling en dat wordt beschouwd als een remmer van de fibrinolyse (het oplossen van bloedstolsels), maar waarvan de fysiologische functie nog niet bekend is. Verhoogde plasma HRG niveaus zijn waargenomen bij enkele families met familiale trombose en bij een kleine groep hartinfarct patiënten. Uit ons onderzoek blijkt dat de familiale verhoging van HRG niveaus moet worden toegeschreven aan genetische invloeden die door ouders worden doorgegeven aan hun kinderen.

Genetische invloeden verklaren het grootste gedeelte van de variantie in plasma HRG concentraties. De mate van erfelijkheid was dezelfde in mannen en vrouwen, en in ouders en kinderen. Deze hoge erfelijkheid rechtvaardigt het zoeken naar zogenaamde QTL's (quantitative trait loci: plaatsen op een chromosoom die van invloed zijn op kwantitatieve kenmerken) dat op dit ogenblik plaats vindt. Het zoeken naar mogelijke niet-genetische oorzaken van verhoogde HRG niveaus dient zich te

bewegen in de richting van factoren buiten de directe gezinsomgeving.

Sporten

Gegevens over deelname aan sport werden geanalyseerd voor de eerste 90 gezinnen uit dit onderzoek. Een belangrijk deel van de verschillen tussen individuen in deelname aan sportactiviteiten kon worden verklaard door genetische factoren. Er werden geen verschillen gevonden tussen mannen en vrouwen of tussen ouders en kinderen in de mate waarin genetische factoren bijdragen aan de variantie in sportdeelname. Er bleek geen sprake van culturele overdracht van ouders op kinderen, maar bij vrouwelijke tweelingen was er aanleiding te veronderstellen dat gedeelde omgevingsinvloeden een rol speelden. Weliswaar laat het aantal tweelingparen en hun ouders waarvan de gegevens werden geanalyseerd te wensen over, maar de resultaten van een veel grotere groep bestaande uit 1600 Nederlandse tweelingparen en hun ouders wijzen in dezelfde richting (Koopmans, Van Doornen & Boomsma, submitted). In deze grotere groep kon 45% van de variantie in sportdeelname worden toegeschreven aan genetische factoren en 44% aan gemeenschappelijke omgevingsinvloeden. Deze omgevingsinvloeden verschilden echter voor jongens en meisjes. In deze nieuwe studie was evenmin sprake van culturele overdracht van sportgedrag van ouders op kinderen.

Roken

Rookgedrag werd met een vragenlijst gemeten bij 1600 tweelingparen en hun ouders. De invloeden van gemeenschappelijke omgevingsfactoren bleken een belangrijkere determinant te zijn om te beginnen met roken dan die van genetische factoren. Er waren geen verschillen tussen jongens en meisjes in de mate waarin genetische en niet-genetische factoren individuele verschillen in rookgedrag beïnvloeden. Omgevingsfactoren die de overeenkomsten tussen zusjes beïnvloeden, bleken echter slechts gedeeltelijk gecorreleerd met de omgevingsinvloeden die overeenkomsten tussen broers bewerkstelligen. Met behulp van tweelingdata kan worden onderzocht of het gedrag van broers en zusjes rechtstreeks van invloed is op het gedrag van andere kinderen uit hetzelfde gezin. Dergelijke effecten werden niet gevonden voor rookgedrag. Voor een andere variabele uit dit onderzoek, namelijk type-A gedrag, werd bij de mannelijke

tweelingen wel zo'n effect geconstateerd (Sims et al., 1991). Rokende ouders oefenen geen directe invloed uit op het rookgedrag van hun kinderen. Weliswaar waren er significante, maar lage, overeenkomsten tussen ouders en kinderen voor al dan niet roken, maar deze overeenkomsten bleken geheel verklaard te kunnen worden uit de genetische verwantschap tussen ouders en kinderen. Aan de ouders werd gevraagd of ze op het moment van het onderzoek rookten en of ze vroeger ooit hadden gerookt. Het was opmerkelijk dat de overeenkomsten tussen ouders en kinderen even groot waren als het rookgedrag van kinderen werd vergeleken met het antwoord op de eerste vraag als met het antwoord op de tweede vraag. Dit onderstreept nog eens de conclusie dat rokende ouders het roken van hun kinderen niet direct beïnvloeden.

Bloeddruk en alfa-1-antitrypsine

Op chromosoom 14 ligt het alfa-1-antitrypsine (AAT) locus dat zeer polymorf is. Het meest voorkomende allel is het M allel, maar ook de S en Z allelen komen frequent voor. S en Z allelen leiden tot een verlaging van AAT concentraties in plasma, met name bij personen die homozygoot zijn voor deze allelen. Ernstige AAT tekorten zijn geassocieerd met een aantal aandoeningen waaronder juveniele levercirrose en emfyseem. In ons onderzoek hebben we een gunstig effect gevonden van S en Z allelen op de bloeddruk. Dit effect was het sterkst bij de vaders van de tweelingen. Voor systolische bloeddruk konden de verschillen tussen MM homozygoten en MZ en MS heterozygoten oplopen tot 11 mmHg. Bovendien hadden niet-MM mannen niet alleen een lagere bloeddruk tijdens rust, maar waren ze ook minder reactief met hun bloeddruk tijdens mentale stress taken. We zagen een zelfde trend bij de moeders van de tweelingen uit ons onderzoek, maar niet bij de tweelingen zelf. Dit is de eerste keer dat een effect van AAT allelen op bloeddruk is gevonden. Dit resultaat is vervolgens gerepliceerd in een 10-jaar oude Australische data set. Bij Australische mannelijke tweelingen (die gemiddeld slechts 9 jaar ouder waren dan de tweelingen uit ons onderzoek) maar niet bij vrouwelijke tweelingen, werd hetzelfde effect van S en Z allelen op systolische en diastolische bloeddruk waargenomen. Deze resultaten suggereren dat er sprake is van een complexe interactie tussen sexe, leeftijd en AAT allelen op bloeddruk.

Algemene Conclusies

De familiale overeenkomsten die werden geconstateerd voor risicofactoren die zijn geassocieerd met het ontstaan van hart- en vaatziekten bleken voor de meeste variabelen te verklaren op grond van de genetische verwantschap tussen ouders en kinderen. Voor sommige variabelen uit ons onderzoek -RSA, lathosterol, de plantsterolen, plasma apolipoproteïne E niveaus, histidine-rijk glycoproteïne- is dit de eerste keer dat hun erfelijkheid is onderzocht in een groep gezonde proefpersonen uit de Nederlandse bevolking. Voor andere variabelen, zoals bijvoorbeeld rookgedrag, is het de eerste keer dat hun erfelijkheid is onderzocht in een groep adolescente tweelingen en hun ouders.

Bij de meeste cardiovasculaire risicofactoren was de invloed van de gemeenschappelijke gezinsomgeving niet groot, ook al bestond onze onderzoeksgroep geheel uit ouders en kinderen uit dezelfde huishouding. Significante invloeden van gemeenschappelijke omgevingsfactoren werden gevonden voor bloeddruk, lathosterol, deelname aan sport en roken. Uit de analyse van de ouder-kind gegevens voor lathosterol en de beide gedragsvariabelen, bleek dat de relevante omgevingsfactoren wel overeenkomsten tussen kinderen uit een gezin bewerkstelligden, maar niet tussen ouders en kinderen. De overeenkomsten tussen ouders en kinderen konden geheel worden verklaard op grond van hun genetische verwantschap. Gemeenschappelijke omgevingsinvloeden op de bloeddruk werden overwegend vastgesteld bij de meting van de bloeddruk tijdens rust.

De afwezigheid van gemeenschappelijke omgevingsfactoren betekent dat we buiten de directe gezinsomgeving zullen moeten zoeken naar oorzaken van variantie in cardiovasculaire risicofactoren. De interactie tussen genotype en omgeving (GxE interactie) is mogelijk zo'n oorzaak van random omgevingsvariantie. Binnen onze kwantitatieve genetische benadering, die is gebaseerd op het LISREL model, is het mogelijk om de aanwezigheid van dergelijke interacties vast te stellen met een recent ontwikkelde techniek, die kan worden toegepast op multivariate fenotypes. Deze techniek is niet afhankelijk van het meten van genotype of omgeving en is daardoor bijzonder geschikt voor toepassingen binnen humaan onderzoek. Daarnaast zouden we ook kunnen kijken naar alternatieve bronnen van variantie, die zich voordoen als

specifieke omgevingsinvloeden, maar die in werkelijkheid te maken hebben met niet-lineaire groeiprocessen (Molenaar, 1992).

Bij alle risicofactoren hebben we uitgebreid gezocht naar sexe-specifieke verschillen in de genetische architectuur. We hebben echter weinig verschillen aangetroffen.

De erfelijkheid van de meeste cardiovasculaire risicofactoren die we hebben onderzocht in adolescentie tweelingen was hoog. Voor bijna alle onderzochte variabelen lag de erfelijkheid boven de 50%. Gezien deze hoge mate van erfelijke bepaaldheid, is er alle aanleiding om te zoeken naar zogenaamde 'major genes' die een gedeelte van de variantie in continue variabelen zouden kunnen verklaren.