

Familieoverført risiko for hjerte- og karsykdom – noen metodebetraktninger

Tormod Brenn

Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø, 9037 Tromsø
Telefon: 77644816 Telefaks: 77644831 E-post: Tormod.Brenn@ism.uit.no

SAMMENDRAG

Store prospektive studier har vist at risikoen for å få hjerte- og karsykdom er om lag 1,5-1,9 ganger større hos personer som har slik sykdom i familien. Studier av denne typen er basert på et enkelt spørreskjemasvar om hvorvidt sykdom er registrert eller ikke hos nære slektninger. Mer sofistikerte definisjoner av familieoverført risiko er konstruert og i bruk, og slike familiescores har spesifikke egenskaper. Hvorvidt disse kontinuerlige scores er bedre i stand til å predikere framtidig sykdom enn et spørsmål på spørreskjema, er i dag usikkert. Andre metoder som kan si noe om den familieoverførte risikoen omfatter korrelasjoner og stianalyse.

Brenn T. **Familial risk for cardiovascular disease – some methodological aspects.**

Nor J Epidemiol 2003; 13 (2): 285-289.

ENGLISH SUMMARY

A family history of coronary heart disease has been associated with increased risk of obtaining the disease in magnitudes of 1.5-1.9. This type of studies has been based on a questionnaire response on whether disease in the close family has occurred or not. Sophisticated and continuous family risk scores have been constructed. The ability of such scores to predict disease remains unclear, and there are indications that the simple questionnaire variable performs just as well. Other methods used to estimate the extent of risk related to family matters include correlations and path analysis.

INNLEDNING

Den 3. februar 1999 var hovedoppslaget i Aftenposten "Kvinner arver hjertesykdom". Videre på første side var det å lese: "Hjertesykdom hos mor, far og søsken har mye større betydning for utvikling av hjertesykdom hos kvinner enn hos menn, viser en oppsiktsvekkende norsk undersøkelse der 200 menn og kvinner har deltatt. Det overraskende ved studien er at kvinner som har to eller flere slektninger med hjertesykdom, er mer enn 10 ganger så utsatt for hjerte- og karsykdom som menn med samme arvelige belastning. Forskerne bak undersøkelsen sier at kvinner som er arvelig disponert for hjertesykdom, bør sjekke sitt kolesterol og i tillegg sørge for å redusere andre risikofaktorer til det minimale, spesielt røyking" (1).

Studien er beskrevet nærmere (2), og er av typen case-kontroll. I tillegg til de vanlige mangler ved slike studier, kan det her reises flere spesifikke innvendinger, blant annet at antallet mannlige case med to eller flere slektninger kun var fire.

ENKLE MÅL

Ansett som bedre metodisk sett, finnes det en lang rekke prospektive studier basert på at deltakere ved den innledende undersøkelsen har krysset av på spør-

reskjema etter som minst én førstegrads slektning har hatt koronar hjertesykdom eller ikke. Tabell 1 omfatter slike studier (3-16), og hovedresultater er angitt i form av relativ risiko. Resultatene varierer til en viss grad, og det eksisterer ulike nyanser i gjennomføringen. Blant annet er hjerte- og karsykdom definert noe forskjellig. I de store studiene og hvor det er justert med bakgrunn i målinger av viktige risikofaktorer som kolesterol og blodtrykk, er den relative risiko stort sett mellom 1,5 og 1,9. Det synes ikke å være noen større risiko for kvinner enn for menn å utvikle sykdommen i forhold til familiehistorie. Flere verdier fra Norge er tatt med i to doktorgrader, og er 1,6 (menn) (17), og 1,5 (menn) og 1,3 (kvinner) (18).

I de norske helseundersøkelsene har følgende spørsmål vært med på hovedskjemaet: "Har en eller flere av foreldre eller søsken hatt hjerteinfarkt (sår på hjertet) eller angina pectoris (hjertekrampe)?" med svaralternativ "Ja", "Nei" og "Vet ikke". Denne dikotome spørreskjemavariabelen er enkel, og Westlund har betegnet den som primitiv (19). Til å måle den genetiske belastning et individ er utsatt for, er spørsmålet da også mangelfullt. En person som er fylt 45 år og har fem søsken som alle har fått infarkt har trolig større sjanse til selv å få infarkt enn en 45-åring i en stor familie hvor kun faren i en alder av 80 år fikk familiens første infarkt. Flere studier har vist at risikoen

Tabell 1. Prospektive studier av familiehistorie for hjerte- og karsykdom. Verdier er justert for relevante og tilgjengelige kovariable.

Studie/sted publikasjonsår	Antall deltakere	Menn, Kvinner	Deltakeres alder (år)	Oppfølging (år)	Antall tilfeller	RR ^a
Tecumseh 1970 (3)	9800	M, K	40-59	4	38 ^b	Høy
Western Collaborative 1975 (4)	3524	M	39-59	8,5	257	1,8
Paris 1980 (5)	7484	M	43-54	6,5	494	1,5
Finland 1983 (6)	5264	M	30-59	7	211	is ^c
Ranch Bernardo 1984 (7)	4014	M, K	40-79	9	183	1,5/0,8
Nurses' Health Study 1986 (8)	121964 ^d	K	30-55	4	275	2,4-4,9 ^e
Utah 1988 (9)	1196	M, K	>20	2,5	16	1,6
British Regional 1988 (10)	7735	M	40-59	6	336	1,3-2,1 ^f
Framingham 1989 (11)	5209 ^g	M, K	28-62	28	988	1,3/1,2
Health Professionals 1991 (12)	51529 ^d	M	40-75	2	370	1,8
Finland 1996 (13)	15620	M, K	30-59	12	1046	1,6/1,9
Finnmark 1999 (14)	19017	M, K	20-62	15	799	1,6/1,5
Reykjavik 2002 (15)	19390	M, K	33-81	30	3770	1,8/1,8
Nord-Irland, Frankrike 2003 (16)	10600	M	50-59	5	317	1,9

^a Relativ risiko. For menn og kvinner når to tall er angitt med / mellom

^b Kun menn med minst en av foreldrene død ble fulgt opp

^c Ikke statistisk signifikant

^d Informasjon om kovariable fra spørreskjema

^e Laveste verdi ikke-fatalt og høyeste for fatalt infarkt, i begge tilfeller historie hos foreldre før fylte 60 år

^f Laveste verdi for historie hos mor og høyeste for far

^g Omfattet de 3933 personene hvis foreldre var døde

for å få hjerte- og karsykdom øker i tilfeller hvor slektningene har fått sykdom før 45 år, 50 år eller 60 år (8,20).

KONTINUERLIGE SCORES

Som en forbedring av den "primitive" spørreskjemavariabelen har det siden 1960-tallet blitt konstruert kontinuerlige familiære risikoscores (21). En slik score ble også laget med bakgrunn i den første Tromsøundersøkelsen, og det ble lagt vekt på at scoren skulle øke med økende antall affiserte slektninger og avtagende alder ved infarkt og at scoren skulle avta med økende antall uaffiserte slektninger og økende alder av uaffiserte slektninger (22). Opplysninger ble hentet fra et detaljert familieintervju, og scoren ble utregnet basert på antall "opptjente" år så lenge vedkommende var i live og frisk for hjertesykdom, og "tapte" for de år (før fylte 70) fra vedkommende fikk infarkt.

De fleste scores inkluderer opplysninger om foreldre og søsken, deres kjønn og eventuell forekomst av hjerte- og karsykdom samt alder ved slik sykdom og alder ved undersøkelse eller død. De observerte verdiene i familien sammenlignes så med hva som forventes av risiko for sykdom ut fra et stort materiale eller den generelle populasjon. En typisk formel for en slik familiehistoriescore (FHS) er:

$$FHS = \sum_j \frac{O_j - E_j}{\sqrt{E_j}}$$

hvor O_j er den observerte hjertesykdomstatus (0 eller 1) for det j te medlem av familien og E_j er den forventede risiko for slik sykdom i det individet.

En score som ble utviklet i Utah på 80-tallet er også basert på kjikvadratformelen:

$$FHS = \frac{(|O - E| - 1/2)}{\sqrt{E}} \cdot \frac{|O - E|}{O - E}$$

eller hvis $|O - E| \geq 1/2$ da er $FHS = 0$, der O er observert antall personer med sykdom i familien, og E er det antall som forventes når personårene i familien er multiplisert med insidensrater i den generelle populasjon (begge alders- og kjønnsspesifikt) (23). Denne scoren er også blitt benyttet i etterkant, med eller uten små endringer, og i nyere litteratur betegnes den gjerne som FRS ("Family Risk Score").

Slike scores fordeler seg i praksis skjevt med mange verdier som er små eller negative for alle de uaffiserte familiene. Det er moderate positive verdier for dem med noe sykdom i familien (for eksempel far med infarkt i høy alder), og noen få ekstremt høye verdier der flere slektninger er berørt i ung alder.

Det er et omfattende arbeide å innhente opplysninger og å konstruere slike scores, og et sentralt spørsmål er hvorvidt de predikerer risiko bedre enn den vanlige dikotome spørreskjemavariabelen. Kontinuerlige risikoscores gjør det mulig å identifisere noen få personer med ekstremt høy verdi. I Finnmark ble 2203 menn fulgt i 12 år, og 87 menn (3,9%) utviklet første infarkt (14). Blant de ti med høyest FHS var antallet infarkt 1

(10%), blant de 50 med høyest FHS var antallet 3 (6%) og blant de 100 med høyest verdi 5 (5%). Til å identifisere individer som kom til å utvikle sykdommen, evnet scoren det i noe grad, men ikke imponerende.

På case-kontroll data ble 15 ulikt formulerte scores testet, og konklusjonen var at ingen enkelt score var best i alle situasjoner. Ved valg av score trenger man å ta hensyn til omfanget av falsk positiv eller negativ rapportering av sykdom og variasjon i familiestørrelse. I små familier, og når sykdommen er lite utbredt, er enkle definisjoner av kategori type eller opptelling av affiserte slektninger like bra (24). Heller ikke blant de 2203 menn i Finnmark var den kontinuerlige scoren bedre enn det "primitive" spørreskjemasvaret (14). Bare i liten grad har familiescorene blitt testet ut prospektivt, og inntil resultatene fra større materialer foreligger, kan man spekulere i om scoren fungerer etter hensikten. Er det slik at den er basert på opplysninger i familien som er såvidt innfløkte og usikre for den som gir dem fra seg at scoren blir unøyaktig? Personlig stiller jeg meg tvilende til at det lar seg gjøre å finne fram til en ny matematisk formel og derved konstruere en bedre score enn de som eksisterer i dag.

Et poeng ved den statistiske analysen er de spesielle egenskaper som kjennetegner en variabel som angir historie for familær sykdom. Familiehistorien for et individ vil ofte endres fra å være negativ i de første leveår til å bli positiv senere i livet når foreldre blir gamle og utvikler infarkt. Blant kvinner som deltok i undersøkelsen i Finnmark i 1974 eller 1977 og også i 1987, økte andelen som krysset av for positiv familiehistorie fra 30,7% i 1974 til 46,5% i 1987 (14). Hvis det eksisterer opplysninger over tid, finnes det statistiske teknikker hvor kovariable kan inngå som såkalte tidsavhengige. Her kan risikofaktorene endres etter hvert som opplysninger om for eksempel røyking og familiehistorie blir oppdaterte. En Cox-analyse med slik oppgradert informasjon av risikovariable ga imidlertid liten forskjell for den dikotome familiehistorievariabelen i forhold til de vanlige analyser (14).

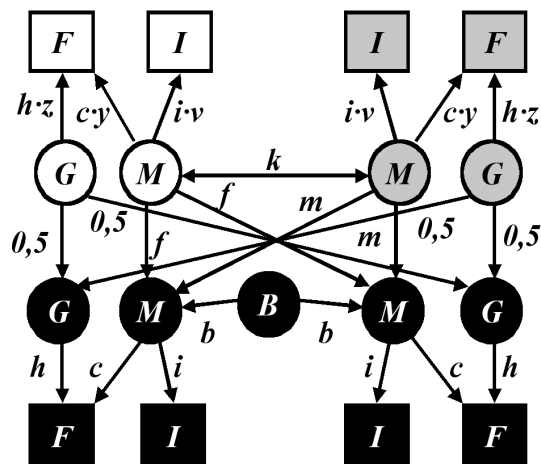
Det er også verdt å merke seg at i analyser (slik som logistisk regresjon eller Cox) hvor familiehistorievariabelen inngår sammen med andre risikovariable, står den i alle studier igjen med et eget, selvstendig bidrag. Derved får den betegnelsen uavhengig risikofaktor (25), men det kan diskuteres hva som i større eller mindre grad kan være intermediære variable i årsakskjeden.

NOEN ANDRE STRATEGIER FOR OVERFØRT FAMILIERISIKO

Personer som er i familie ligner på hverandre, og det gjør de også når det gjelder risikofaktorer for sykdom slik som total kolesterol og blodtrykk. Dette kan studeres ved å regne ut familiekorrelasjoner fra tverrsnittundersøkelser. Metodisk sett er dette i utgangspunktet enkelt, men grunnet variabel familiestørrelse er det nødvendig å generalisere den tradisjonelle korre-

lasjonskoeffisienten til å håndtere et ulikt antall personer som for eksempel i søskenflokker (26). Som illustrasjon av størrelsesorden på familiekorrelasjonene kan tjene systolisk blodtrykk i et stort materiale fra Nord-Trøndelag hvor verdiene var 0,08 for ektefeller, 0,16 for mor-datter og 0,22 mellom brødre (27).

Familiekorrelasjoner for kjernefamilier angir imidlertid ikke det relative bidraget fra arv og miljø. For å estimere dette må man enten ha opplysninger både fra medlemmer av familien som bor sammen og atskilt fra hverandre, fra flere typer slektninger slik som besteforeldre, onkler eller tanter, eller noe informasjon om det felles miljø. I slike sammenhenger benyttes varianskomponentmodeller (28) eller stianalyse (29), og det oppnås estimater for størrelsen av ulike typer arv og miljø. For familiedata forekommer stianalysen i to ulike utgaver, og begge har blitt benyttet også her til lands. I Nord-Trøndelag ble analysene gjort med den ene typen (27) og varianten med miljøindeks ble benyttet på data fra Finnmarksundersøkelsen (30). Stianalyse med miljøindeks er angitt i Figur 1. Firkantene angir målte variable mens ringene angir latente variable som vi ikke har noen målt informasjon om. Pilene som løper frem og tilbake mellom ringene og firkantene angir hvordan påvirkningen er. Hvilken effekt parametrene som er angitt med små bokstaver representerer, bestemmes ut fra hva deres piler går fra og kommer til. For eksempel, *h* angir effekten av genotype på barnets fenotype. Denne parameteren sammen med *i*, som angir effekten av miljø på fenotypen, er de det knytter seg størst interesse til i analysen. Modellen er komplisert, men den andre utgaven som ble benyttet i Nord-Trøndelag er enda mer omfattende. Resultatene fra slike analyser har vært at arv forklarer en betydelig del av variasjonen og at miljø betyr uventet lite. Det kan imidlertid reises spørsmål om en slik analyse i tilstrekkelig grad tar hensyn til de miljømessige forhold (31).



Figur 1. Stidiagram med målte fenotyper (F) og miljøindeks (I), med latente gener (G), felles miljø (M) og felles søskenmiljø (B). Firkanter og ringer med svart skrift på hvit bunn representerer mor, svart skrift på grå bunn far, og hvit skrift på svart bunn to barn. De små bokstavene på pilene angir de 10 ulike parametre.

OPPSUMMERING

I forhold til oppslaget i Aftenposten kan vi ut fra studiene presentert i tabell 1 være temmelig sikre på at hjertesykdom i familien ikke har vesentlig større betydning for utvikling av sykdommen hos kvinner enn hos menn. En relativ risiko i størrelsesorden 1,5-1,9 føyer seg inn i rekken av nær sagt utallige "risikofaktorer" av lignende størrelsesorden. Likevel, med alle de usikkerhetene som er knyttet til variable som måler familiehistorie for sykdom, er det kanskje verdt å ta på alvor den ekstra risiko det innebærer å ha sykdom som går igjen i familien.

Hjerte- og karsykdom er en heterogen sykdomsgruppe hvor de diagnostiske kriterier glir og nye "begreper" stadig foreslås. Dessuten benyttes risikofaktorer i den diagnostiske prosess med fare for sirkelargumentasjon i den epidemiologiske analyse. Higgins skriver "A few or several genes (oligogenes or polygenes), each with a small effect, and personal behaviors or environmental exposures are a more likely explanation for complex multifactorial conditions such as CHD" (32). Den nye genteknologien har potensial til å revolusjonere genetisk epidemiologi og statistisk genetikk. Hva framtiden derfor vil bringe når det gjelder vår kunnskap om familieoverført risiko for sykdom, er det neppe noen som kan forutse i dag.

REFERANSER

1. Hafstad A. Hjerte- og karsykdommer hos kvinner: Uten arv, ingen hjertesykdom. *Aftenposten (morgenutgave)* 3.2.1999.
2. Hofstad AE, Os I, Abdelnoor M, Platou ES, Westheim A. Evidence of excess hereditary predisposition in women with angiographically documented coronary artery disease. *Cardiology* 1998; **90**: 249-52.
3. Deutscher D, Ostrander LD, Epstein FH. Familial factors in premature coronary heart disease – a preliminary report from the Tecumseh study. *Am J Epidemiol* 1970; **91**: 233-7.
4. Sholtz RI, Rosenman RH, Brand RJ. The relationship of reported parental history to the incidence of coronary heart disease in the Western Collaborative Group study. *Am J Epidemiol* 1975; **102**: 350-6.
5. Cambien F, Richard J-L, Ducimetiere P. Familial history of coronary heart diseases and high blood pressure in relation to the prevalence of risk factors, and the incidence of coronary heart diseases. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1980; **28**: 21-37.
6. Salonen JT, Puska P. Relation of serum cholesterol and triglycerides to the risk of acute myocardial infarction, cerebral stroke and death in Eastern Finnish male population. *Int J Epidemiol* 1983; **12**: 26-31.
7. Barrett-Connor E, Khaw K. Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. *Circulation* 1984; **69**: 1065-9.
8. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986; **123**: 48-58.
9. Hopkins PN, Williams RR, Kuida H, Stults BM, Hunt SC, Barlow GK, *et al.* Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 703-7.
10. Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ, Walker M. Parental death from heart disease and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988; **9**: 243-51.
11. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 555-9.
12. Colditz GA, Rimm EB, Giovannucci E, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 933-8.
13. Jousilahti P, Puska P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J. Parental history of premature coronary heart disease: an independent risk factor of myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1996; **49**: 497-503.
14. Brenn T. A population based study on coronary heart disease in families. The Finnmark Study 1974-1989. Tromsø: Institute of Community Medicine, University of Tromsø, 2000.
15. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1655-63.
16. Yarnell J, Yu S, Patterson C, Cambien F, Arveiler D, Amouyel P, *et al.* Family history, longevity, and risk of coronary heart study: the PRIME Study. *Int J Epidemiol* 2003; **32**: 71-7.
17. Tverdal A. A mortality follow-up of persons invited to a cardiovascular disease study in five areas in Norway. Oslo: National Health Screening Service, 1989.

18. Njølstad I. Incidence of and risk factors for myocardial infarction, stroke, and diabetes mellitus in a general population. The Finnmark Study 1974-1989. Tromsø: Institute of Community Medicine, University of Tromsø, 1998.
19. Westlund K. Familiespørsmål i hjerte-karundersøkelsene. *Nor J Epidemiol* 1997; **7**: 209-12.
20. Rissanen AM. Familial occurrence of coronary heart disease: effect of age at diagnosis. *Am J Cardiol* 1979; **44**: 60-6.
21. Slack J, Evans KA. The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet* 1966; **3**: 239-57.
22. Førde OH, Thelle DS. The Tromsø Heart Study. Population studies of coronary risk factors with special emphasis on high density lipoprotein and the family occurrence of myocardial infarction. Tromsø: Institute of Community Medicine, University of Tromsø, 1979.
23. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK. A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *J Chron Dis* 1986; **39**: 809-21.
24. Silberberg J, Fryer J, Włodarczyk J, Robertson R, Dear K. Comparison of family history measures used to identify high risk of coronary heart disease. *Genet Epidemiol* 1999; **16**: 344-55.
25. Perkins KA. Family history of coronary heart disease: is it an independent risk factor? *Am J Epidemiol* 1986; **124**: 182-94.
26. Donner A, Eliasziw M. Methodology for inferences concerning familial correlations: a review. *J Clin Epidemiol* 1991; **44**: 449-55.
27. Tambs K, Moum T, Holmen J, Eaves LJ, Neale MC, Lund-Larsen PG, *et al.* Genetic and environmental effects on blood pressure in a Norwegian sample. *Genet Epidemiol* 1992; **9**: 11-26.
28. Lange K, Westlake J, Spence MA. Extensions to pedigree analysis. III. Variance components by the scoring method. *Ann Hum Genet* 1976; **39**: 485-91.
29. Morton NE, MacLean CJ. Analysis of family resemblance. III. Complex segregation of quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1974; **26**: 489-503.
30. Brenn T. Genetic and environmental effects of coronary heart disease risk factors in Northern Norway. The cardiovascular disease study in Finnmark. *Ann Hum Genet* 1994; **58**: 369-79.
31. Rao DC, Wette R. Environmental index in genetic epidemiology: an investigation of its role, adequacy, and limitations. *Am J Hum Genet* 1990; **46**: 168-78.
32. Higgins M. Epidemiology and prevention of coronary heart disease. *Am J Med* 2000; **108**: 387-95.