

till psykisk dimension (SIP) och positiv affekt (SWED-QUAL) för patienter med CIP, vilket inte kunde påvisas hos patienter med ED. SOC befanns dock vara den oberoende variabel som ensam hade störst inverkan på skattningen av HRQL och psykosocial dimensionen (SIP) hos patienter med ED.

**Slutsatserna** av denna avhandling är att kronisk intestinal pseudo-obstruktion och enteral dysmotilitet är två olika sjukdomstillstånd som behöver olika handläggning av vård och behandling. De skiljer sig åt med hänsyn till graden av motorisk dysfunktion i tarmen, behov av nutritionsstöd samt långsiktig prognos. Patienter med CIP skattade sämre funktions- och aktivitetsförmåga samt reducerat allmänt hälsotillstånd jämfört med

patienter med ED, medan de två grupperna skattade sina symtom i liknande omfattning. Båda patientgrupperna skattade en låg känsla av sammanhang, som är förenligt med en nedsatt förmåga att bemästra stressfyllda situationer. SOC tillsammans med symptomsvårighet och en lång tids sjukdom tycks ha en hög påverkan på psykosocial dimension (SIP) och positiv affekt (SWED-QUAL) hos patienten med CIP. Hos patienter med ED sågs däremot endast SOC ha en hög påverkan på psykosocial dimension (SIP) och HRQL. Fynden visar också att det är möjligt att minska slutenvårdsbehovet och reducera kostnaden genom att patienterna erbjuds vård av ett tvärprofessionellt team vid specialistdagvård med fokus på individanpassad vård och behandling samt god kontinuitet och tillgänglighet.

Lindberg G, Iwarzon M, Törnblom H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(6): 692-9.

Iwarzon M, Gardulf A, Lindberg G. Health care use in patients with chronic intestinal dysmotility before and after introducing a specialized day-care unit. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 6(8): 893-898.

Iwarzon M, Gardulf A, Lindberg G. Functional status, health-related quality of life and symptom severity in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009; 44(6): 700-7.

Iwarzon M, Lindberg G. Coping capacity of patients with chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility (submitted).

## Genetic and Environmental Aspects of Symptomatic Gallstone Disease



**Despina S. Katsika**

Institutionen för Medicin, Karolinska Institutet och Gastrocentrum Medicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge 141 86 Stockholm  
Despina.Katsika@ki.se

**Disputationsdatum:** 12 juni 2009

**Huvudhandledare:** Professor Hanns-Ulrich Marschall

**Bihandledare:** Professor Curt Einarsson

**Opponent:** Professor Gustav Paumgartner, University of Munich

Gallstenssjukdom (GD) är vanligt förekommande i Sverige och utgör ett stort hälsoproblem. Ålder, kön, etnisk ursprung, övervikt, antal barn hos kvinnor m.m. är kända riskfaktorer. Det är sannolikt ett komplext samspel mellan miljöfaktorer och flera oidentifierade gener som bidrar till bildning av kolesterol-gall-

stenar vilka utgör ca 90% av alla gallstenar. Skillnaden i gallstensförekomst hos olika etniska grupper och ökad förekomst inom vissa familjer antyder att det finns genetiska faktorer som styr benägenheten att bilda gallstenar.

**Klassiska studier från Sverige** som utfördes under 1960-talet kunde visa att förstagsläkningar till gallstenssjuka patienter har en högre förekomst av gallstenssjukdom (> 2: 1) jämfört med kontrollindivider. En ny studie från USA visar att genetiska faktorer kan ligga bakom upp mot 30% av symptomatisk gallstenssjukdom.

Tvillingstudier ger viktig information om genetiska faktorer vid sjukdom och kan belysa interaktionen mellan genotyp och kön, livsstil, ålder och dess betydelse för sjukdomsuppkomst. De få tvillingstudier som har gjorts i bl.a. Danmark och Finland med över 40% konkordans för gallstenssjukdom hos monozygota tvillingpar stöder hypotesen att genetiska faktorer ligger bakom en stor del av sjukdomen.

Ett antal olika kandidatgener för gallstenssjukdom har karakteriserats hos inavlade möss (F Lammert et al, *Gastroenterology* 2001; 120:221-238). Dessa gener kodar för proteiner som styr omsättning och cellulär transport av kolesterol och andra gallprodukter som har betydelse för bildning av koleste-

rolgallstenar. Det är inte känt om dessa gener visar karakteristiska förändringar vid gallstenssjukdom även hos människor. Karakterisering av dessa gener hos människor med och utan gallsten borde kunna ge mycket viktig information om hur gallstenar bildas och hur man vid genetisk benägenhet till gallstenssjukdom kan undvika sjukdomen.

Forskningsplanen inleddes med att identifiera tvillingpar i Stockholmsområdet där en tvilling har känd gallstenssjukdom (samkörning av Tvillingregistret och Slutenvårdsregistret för gallstensoperation och andra gallstensdiagnoser enl. ICD-8, 9 och 10).

**För att kartlägga den** relativa betydelsen av genetik vs. miljö har vi i den första studien utfört en kvantitativ genetisk analys. Vi har samkört Svenska Tvillingregistret (STR) med Slutenvårdsregistret och Dödsorsaksregistret för gallstensrelaterade diagnoser enligt ICD-8, 9 och 10 (43,141 tvillingpar inkluderade). Våra resultat visar att konkordansen är högre för monozygota (MZ) tvillingar jämfört med dizygota (DZ), vilket talar för genetiska faktorer. Vi har använt statistiska modeller för att kvantifiera varje enskild faktors betydelse. Denna studie visar att genetiska effekter svarade för 25% (95% Confidence Intervall, CI, 9%-40%), delade miljöeffekter för 13% (95% CI, 1%-25%) ☺

och unik miljöpåverkan för 62% (95% CI, 56%–68%) av den fenotypiska variabiliteten bland tvillingar.

**I den andra studien** använde vi oss av de diskordanta tvillingar som identifierats ur kohorten i studie 1 för att identifiera miljöriskfaktorer och undersöka en enskild riskfaktors betydelse för sjukdom när man har kontrollerat för genetisk och barndoms-miljöeffekt. Vi har med hjälp av Tvillingregistret samlat in data på BMI (Body Mass Index) samt alkohol- och rönkningsvanor på dessa tvillingar. Fetma är en stark riskfaktor för gallstenssjukdom och genom att titta på BMI i denna grupp kan man studera om fetma har ett kausalt samband med gallstenssjukdom eller är en sammanblandning av effekter p.g.a. till exempel faktorer som verkar under barnaåren och genetiska faktorer. Genom att studera de MZ-diskordanta tvillingarna kan man kontrollera för eventuell sammanblandning från genetiska faktorer då båda tvillingarna har samma gener. Man jämför sedan med DZ-tvillingarna för att särskilja eventuell sammanblandning av effekter från tidiga miljöfaktorer. Övervikt och fetma var associerad med signifikant ökad risk för GD i hela studiepopulationen (Odds Ratio, OR 1,86 och OR 3,38, CI: 1,52–2,28 och 2,28–5,02 respektive). Hög alkoholkonsumtion var associerad med en lägre risk för GD i hela populationen (OR 0,62, CI: 0,51–0,74) men det var ingen skillnad mellan de diskordanta MZ- och DZ-tvillingarna (OR 1,08 och OR 0,96, CI: 0,82–1,42 och 0,79–1,16). Rökning eller rökfri tobak var inte korrelerad med GD. Risken för GD ökar således med stigande BMI och hög alkoholkonsumtion skyddar mot GD men dessa associationer beror på gemensamma miljöfaktorer och inte på genetiska faktorer.

**För att kartlägga den** genetiska bakgrunden i en komplex sjukdom som gallstenssjukdom vill man identifiera en så stor mängd konkordanta syskonpar som möjligt (tvillingar är optimala i detta avseende då de har samma ålder). De konkordanta MZ-tvillingarna är ideala för att kartlägga kandidatgenernas betydelse och loci-interaktioner där man undersöker om en "highly loaded" genotyp ger utslag hos båda tvillingarna. Grundat på tidigare erfarenheter och epidemiologiska studier, prevalensen av gallstenssjukdom (15–20%), miljöfaktorer, genetiska studier på modeller av möss samt en nyligen genomförd "genome wide" associations-

**Tabell 1.** Variabilitet för GD hos svenska tvillingar.

Genetiska effekter	25% (95% CI 0.09-0.40)
Delade miljöeffekter	13% (95% CI 0.01-0.25)
Unik miljöpåverkan	62% (95% CI 0.56-0.68)

**Tabell 2.** Genomanalys för ABCG8 D19H hos svenska tvillingar.

	MZ		DZ	
	Ingen GD	GD	Ingen GD	GD
N	109 (84.5%)	44 (27.3%)	126 (67.0%)	62 (33.0%)
Män	18 (16.5%)	8 (18.2%)	44 (34.9%)	20 (32.3%)
Kvinnor	91 (83.5%)	36 (81.8%)	82 (65.1%)	42 (67.7%)
Ålder (median, range)	68 (52-80)	65 (51-78)	70 (50-90)	70 (50-81)
allel/genotyp				
GG (ej bärare)	99 (90.8%)	36 (81.8%)	114 (90.5%)	48 (77.4%)
GC (heterozygot)	9(8.3%)	8 (18.2%)	11 (8.7%)	13 (21.0%)
CC (homozygot)	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	1 (1.6%)

studie (Buch et al. Nat Genet 2007;39:995-999) och en linkage studie hos syskonpar (Grünhage et al. Hepatology 2007;46:793-801) valde vi att testa för ABCG8 D19H polymorfismen som en riskfaktor för GD. I den tredje studien har vi först identifierat levande konkordanta MZ- och DZ-tvillingar liksom diskordanta MZ-tvillingar födda mellan 1912 och 1958 i Stockholms län. Vi samlade DNA och gjorde ett ultraljud av buken vid oklart GD-status. För att öka power i denna studie samlade vi ytterligare DNA från det rikstäckande TwinGene-projektet och kunde identifiera ytterligare 20 MZ- och 54 DZ-tvillingar med GD samt 109 MZ- och 126 DZ-kontroller. Vi använde alla dessa tvillingar för att göra en associationsanalys för ABCG8 D19H polymorfismen.

Denna studie visade att 24 av 32 (75%) utvärderbara MZ-tvillingpar i Stockholms län var konkordanta för GD. Hetero- eller homozygota 19H-bärare hittades i 5 konkordanta MZ-tvillingpar (20,8%), men endast hos ett diskordant par (12,5%). I materialet från hela Sverige fann vi 18,2% respektive 9,2% D19H-bärare hos MZ-tvillingar med och utan GD samt 22,6% respektive 9,5% D19H hos DZ-tvillingar. Den totala D19H-frekvensen var 20,8% hos tvillingar med GD jämfört med 9,4% hos kontroller. Associationsanalysen visade att D19H-allelen medför en signifikant ökad risk för GD (OR, 2,56; 95% CI, 1,28–5,15; p<0,01).

**Sammanfattningsvis** är ärftlighet en stor riskfaktor för GD. Det finns positiva associationer mellan symtomatisk GD och BMI, och negativa mellan GD och hög alkohol-

konsumtion, medan tobak inte har någon effekt. ABCG8 D19H allelen är vanligare hos tvillingar med GD än hos kontroller och associationsanalysen visar en signifikant ökad risk för GD hos tvillingar som bär på ABCG8 D19H allelen.

Avhandlingen finns tillgänglig sin helhet: <http://diss.kib.ki.se/2009/978-91-7409-389-6/>

**Referenser:**

Lammert F, Carey MC, Paigen B. Chromosomal organization of candidate genes involved in cholesterol gallstone formation: a murine gallstone map. Gastroenterology 2001;120:221-238.

Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. J Intern Med 2007;261:529-542.

Buch S, Schafmayer C, Volzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, Kluck C, et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. Nat Genet 2007;39:995-999.

Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, Walier M, Wientker TF, Ciocan A, Mosteanu O, et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. Hepatology 2007;46:793-801.

Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. Hepatology 2005;41:1138-1143.

Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C, Lichtenstein P, Marschall HU. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. J Intern Med 2007;262:581-587.

Marschall HU, Katsika D, Rudling M, Einarsson C. The genetic background of gallstone formation: an update. Biochem Biophys Res Commun. 2010;396:58-62. Review.

Katsika D, Magnusson P, Krawczyk M, Grünhage F, Lichtenstein P, Einarsson C, Lammert F, Marschall HU. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8 D19H genotype. J Intern Med. 2010;268(3):279-85.