

»Udseende svarende til alder« – genetik og dødelighed

Professor Kaare Christensen, cand.scient. Maria Iachina, cand.mag. Helle Rexbye, seniorresearcher Cecilia Tomassini, reservelæge Henrik Frederiksen, professor Matt McGue & professor James W. Vaupel

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Det Danske Tvillingregister, Epidemiologi

Resumé

Introduktion: »Udseende svarende til alder« er en kendt frase fra hospitalsjournaler. Med udgangspunkt i en populationsbaseret undersøgelse af danske tvillinger på 70+ år har vi undersøgt, om genetiske faktorer spiller en rolle for anslået alder, og om det »at se ældre ud, end man er« er forbundet med en højere dødelighed.

Materiale og metoder: I den fjerde undersøgelsesrunde af »Det longitudinelle studie af danske tvillingers aldringsproces«, som omfatter danske tvillinger over 70 år, og som fandt sted i 2001, fik 387 tvillingpar ansigtet fotograferet. Tyve kvindelige sygeplejersker i alderen 25-46 år vurderede tvillingernes alder ud fra de digitale fotografier. Gennemsnittet af sygeplejerskernes vurdering af en tvillings alder blev anvendt som tvillingens anslåede alder. Dødelighed i de to år efter deltagelse i undersøgelsen blev registreret ved kobling til Det Centrale Personregister.

Resultater: Korrelationen i den anslåede alder inden for de monozygote tvillingpar ($r=0,59$; 95% konfidensinterval (CI)=0,49-0,68) var omkring det dobbelte af korrelationen inden for de dizygot tvillingpar ($r=0,29$; 95% CI=0,16-0,41) svarende til en heritabilitet på ca. 60%. I januar 2003, næsten to år efter at billederne af tvillingerne var blevet taget, var mindst den ene af tvillingerne i 49 par død. Blandt de 26 par, hvor den anslåede alder afveg med to år eller mere, døde den ældst udseende tvilling først i 19 (73%) tilfælde ($p<0,01$).

Diskussion: Denne undersøgelse af 70+-årige danske tvillinger tyder på, at hovedparten af variationen i anslået alder kan forklares med genetiske faktorer, og at »udseende ældre end svarende til alder« er forbundet med øget dødelighed.

»Udseende svarende til alder« er en kendt frase fra hospitalsjournaler. »Udseende ældre end svarende til alder« tages ofte som et dårligt prognostisk tegn, og de sparsomme data, der findes, tyder da også på en negativ korrelation mellem anslået alder og overlevelse [1]. Det vides ikke, om det »at se gammel ud« primært er et resultat af livsstil og andre miljømæssige faktorer, eller om genetiske faktorer spiller en rolle. Med udgangspunkt i en populationsbaseret undersøgelse af danske tvillinger på 70+ år har vi undersøgt, om genetiske faktorer spiller en rolle for anslået alder, og om det »at se ældre ud, end man er«, er forbundet med en højere dødelighed.

I den fjerde undersøgelsesrunde af »Det longitudinelle studie af danske tvillingers aldringsproces«, som omfatter danske tvillinger over 70 år [2], og som fandt sted i 2001, indvilligede 91% af de kognitivt intakte deltagere i at få ansigtet fotograferet (digitalt kamera, 0,6 m afstand og neutral baggrund om muligt). Vi opnåede at få højkvalitetsbilleder af begge tvillinger 387 par af samme køn. Heraf var i 82 sæt monozygote mænd, 93 sæt monozygote kvinder, 94 sæt dizygot mænd og 118 sæt dizygot kvinder (**Figur 1**). Ikke alle tvillinger er fotograferet med et neutralt ansigtsudtryk, men ifølge *Sheretz et al* [3] har dette ingen effekt på anslået alder.

Tyve kvindelige sygeplejersker i alderen 25-46 år vurderede tvillingernes alder ud fra de digitale fotografier. Sygeplejerskerne blev ikke på forhånd orienteret om, hvilken årække tvillingerne var født indenfor. Én dag vurderede de alle de førstefødte i de 387 par og en anden dag alle de sidstfødte tvillinger. Gennemsnittet af sygeplejerskernes vurdering af en tvillings alder blev anvendt som tvillingens anslåede alder. Reliabiliteten af den gennemsnitlige aldersvurdering var 0,94. Korrelationen mellem faktisk alder og anslået alder var 0,40 med et 95% konfidensinterval (CI) på 0,32-0,48, og **Tabel 1** viser, at sygeplejerskernes skøn udviste regression mod et gennemsnit på 77 år med en overvurdering af de yngstes alder og en undervurdering af de ældstes alder.



Figur 1. Monozygote tvillinger henholdsvis 79 år (kvinderne) og 71 år (mændene).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Faktisk og anslået alder for 70+-årige danske tvillinger.

| | Tvillingpar, alder | | | |
|-------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|
| | 70-74 år | 75-79 år | 80+år | Alle |
| n (MZ, DZ) | 200 (86, 114) | 119 (51, 68) | 68 (38, 30) | 387 (175, 212) |
| Faktisk alder | | | | |
| – gennemsnit (SD) | 72,25 (1,36) | 77,37 (1,50) | 83,37 (2,86) | 75,78 (4,52) |
| Anslået alder | | | | |
| – gennemsnit (SD) | 75,35 (2,88) | 77,99 (2,65) | 77,72 (3,33) | 76,58 (3,16) |
| MZ-korrelation | | | | |
| – anslået alder | 0,59 (0,43, 0,71) ^a | 0,55 (0,32, 0,71) | 0,66 (0,43, 0,81) | 0,59 ^b (0,49, 0,68) |
| DZ-korrelation | | | | |
| – anslået alder | 0,26 (0,08, 0,43) ^a | 0,33 (0,10, 0,53) | 0,32 (-0,04, 0,61) | 0,29 ^b (0,16, 0,41) |
| Heritabilitet | | | | |
| – anslået alder | 0,57 (0,43, 0,68) ^a | 0,54 (0,36, 0,68) | 0,65 (0,43, 0,79) | 0,58 ^b (0,48, 0,65) |

MZ: monozygotisk; DZ: dizygotisk; SD: standardafvigelse.

a) 95% konfidensinterval.

b) I de kumulerede analyser er aldersjusterede residualer brugt til at kontrollere for alder.

Korrelationen i den anslåede alder inden for de monozygote tvillingepar ($r=0,59$; 95% CI=0,49-0,68) var omkring det dobbelte af korrelationen inden for de dizygotiske tvillingepar ($r=0,29$; 95% CI=0,16-0,41). Dette tyder på, at additive genetiske faktorer [4] har indflydelse på anslået alder. Korrelationerne varierede ikke mellem aldersklasser eller køn. Biometriske modeller [4] bekræftede, at korrelationerne i anslået alder inden for tvillingepar bedst kan forklares ved hjælp af en model, som inkluderer additive genetiske faktorer og ikkefamilært miljø, og at heritabiliteten (dvs. den andel af variansen, som kan forklares med genetiske faktorer) af anslået alder er omkring 60% og uafhængigt af køn og alder.

I januar 2003, næsten to år efter at billederne af tvillingerne var blevet taget, var mindst den ene af tvillingerne i 49 par død. Af disse 49 par var den længstlevende af tvillingerne blevet vurderet til gennemsnitlig at se yngre ud end sin medtvilling (gennemsnit 1,15 år; 95% CI=0,99-1,67 år). Denne signifikante forskel skyldes dog udelukkende de tvillingepar, som blev anslået til at have væsentlig forskellig alder. Af de 26 par, hvor den anslåede alder afveg med to år eller mere, døde den ældst udseende tvilling først i 19 (73%) tilfælde ($p<0,01$), hvilket bekræfter, at anslået alder er relateret til dødelighed. Hvis man stratificerer disse analyser mht. zygositet, viser der sig zygotiafhængige forskelle: af 16 dizygotiske tvillingepar døde den ældst udseende først i 13 (81%) tilfælde ($p=0,02$), mens den ældst udseende tvilling i de ti monozygote par døde først i seks (60%) tilfælde ($p=0,75$). Der er her tale om et lille antal, men da sammenhængen mellem anslået alder og overlevelse forsvinder, når man kontrollerer for genetiske faktorer (sammenligning inden for de monozygote par) tyder mønstret på, at der findes genetiske faktorer, som influerer såvel på den anslåede alder som på overlevelse.

Denne undersøgelse af 70+-årige danske tvillinger tyder på, at hovedparten af variationen i anslået alder kan forklares med genetiske faktorer, og at »udseende ældre end svarende til alder« er forbundet med øget dødelighed. Genetiske fakto-

rer har betydning for en lang række helbredsrelaterede forhold rækkende fra adfærdsmæssige fænotyper, antropometri og sygdomme til fysiske og kognitive færdigheder [5]. Vi kan ikke med vores design afgøre, hvordan genetikken indvirker på den anslåede alder. Ikke desto mindre sandsynliggør vore resultater, at de genetiske effekter virker additivt, hvilket tyder på, at det at »se gammel ud« (eller »se ung ud«) vil tendere mod at være et familiært træk.

Korrespondance: *Kaare Christensen*, Epidemiologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, Sdr. Boulevard 23A, 5000 Odense C.
E-mail: kchristensen@health.sdu.dk

Antaget: 25. juni 2004

Acknowledgement: The work was supported by the Velux Foundation, the US National Institute on Aging (research grant NIA-PO1-AG08761), Grete og Sigurd Petersen's Foundation and Unilever.

This article is based on a study first reported in *Epidemiology*, 2004;15:251-2.

Litteratur

- Borkan GA, Bachman SS, Norris AH. Comparison of visually estimated age with physiologically predicted age as indicators of rates of aging. *Soc Sci Med* 1982;16:197-204.
- Christensen K, Gaist D, Vaupel JW, McGue M. Genetic contribution to rate of change in functional abilities among Danish twins aged 75 years or more. *Am J Epidemiol* 2002;155:132-9.
- Sheretz EF, Hess SP. Stated age. *N Engl J Med* 1993;329:281-2.
- Neale MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992.
- Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994;264:1733-9.