

# **Componente genetica e ambientale dell'indice di massa corporea (BMI): indicazioni dal Registro Nazionale Gemelli**

*Corrado Fagnani  
Reparto di Epidemiologia Genetica - CNESPS  
Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, 16-17 giugno 2011*

# Sommario

- L'indice di massa corporea (BMI)
- I gemelli e il "metodo gemellare"
- Il Registro Nazionale Gemelli (RNG)
- L'applicazione del metodo allo studio del BMI

# Indice di massa corporea (BMI)

- Descrittore dello stato ponderale
- Definizione:  $BMI = \text{peso (kg)} / [\text{altezza (m)}]^2$
- Sottopeso:  $BMI \leq 18$ ; Peso normale:  $18 < BMI < 25$ ; Sovrappeso:  $25 \leq BMI < 30$ ; Obeso:  $BMI \geq 30$ .
- Misura rilevante per la salute (aumentata morbilità e mortalità per livelli di BMI superiori e inferiori alla normalità).
- Stato ponderale come caratteristica multifattoriale (effetto di fattori genetici e ambientali, e loro interazione).
- Importanza degli studi sul contributo relativo di geni e ambiente nella determinazione dello stato ponderale (identificazione di varianti genetiche di suscettibilità all'obesità, prevenzione dell'obesità).
- Un possibile disegno di studio: i gemelli.

# Embriologia

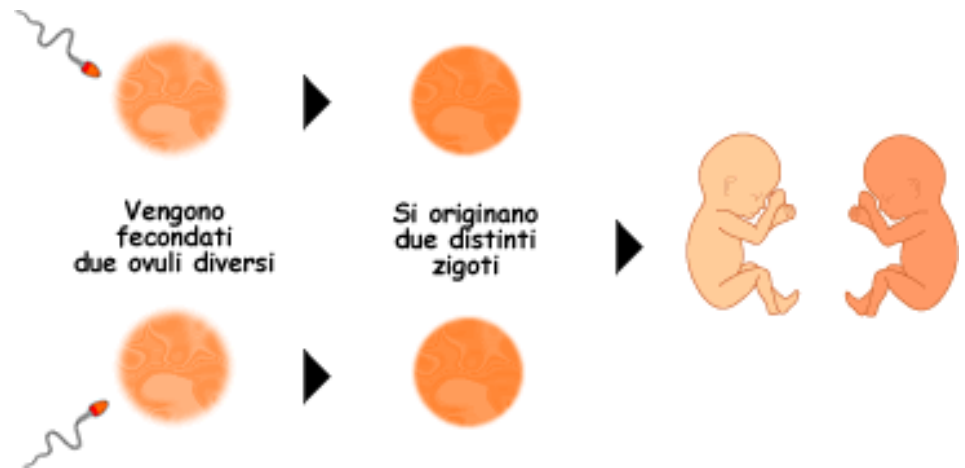
## Gemelli monozigoti (MZ)

Geneticamente identici e dello stesso sesso



## Gemelli dizigoti (DZ)

Geneticamente come normali fratelli (condividono il 50% del loro patrimonio genetico); dello stesso sesso oppure di sesso diverso



# Determinazione della zigosità

- **Esame del DNA:** si confrontano porzioni del genoma (microsatelliti) tra i due gemelli
  - Accuratezza vicina al 100% con 9 microsatelliti
- **Questionario:** ai due gemelli vengono rivolte domande sulla somiglianza fisica
  - Accuratezza intorno al 95%

**A** **gemellarità**

**1** Sei un gemello?  **Si** - ti invitiamo a proseguire la compilazione del questionario  
 **No** - ti invitiamo ad inviarci questo questionario, senza compilarlo oltre, insieme alla "lettera di invito" utilizzando la busta pre-affrancata

**2** Se tu e il tuo gemello/a siete dello stesso sesso, sai dirci che tipo di gemelli siete?  
 identici (monozigoti)     non identici (dizigoti)     non lo so

**3** Durante l'infanzia,

sentivi dire che tu ed il tuo gemello/a eravate uguali come due gocce d'acqua?	<input type="radio"/> Si	<input checked="" type="radio"/> No
i vostri genitori vi confondevano l'uno con l'altro?	<input type="radio"/> Si	<input checked="" type="radio"/> No
gli insegnanti vi confondevano l'uno con l'altro?	<input type="radio"/> Si	<input checked="" type="radio"/> No
i vostri amici vi confondevano l'uno con l'altro?	<input type="radio"/> Si	<input checked="" type="radio"/> No
il colore dei vostri capelli era uguale?	<input checked="" type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No
il colore dei vostri occhi era uguale?	<input checked="" type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No

# Quanti sono i gemelli nella popolazione

- I gemelli rappresentano (come individui) il 2% della popolazione generale, cioè la frequenza delle gravidanze gemellari è 1%
- Il rapporto tra le frequenze delle gravidanze gemellari DZ e MZ è 2 : 1  
[#(DZ) : #(MZ) = 2 : 1]
- Il rapporto tra le frequenze delle gravidanze gemellari DZ con stesso sesso e DZ con sesso diverso è 1 : 1  
[#(DZ stesso sesso) : #(DZ sesso diverso) : #(MZ) = 1 : 1 : 1]

# Metodo gemellare

Per una certa caratteristica, **stima dell'associazione** (grado di somiglianza) tra i gemelli monozigoti (MZ) e tra i gemelli dizigoti (DZ)



Dato che:

- I gemelli MZ sono geneticamente identici, mentre i DZ condividono in media il 50% dei geni
- I gemelli MZ condividono le esperienze ambientali nella stessa misura dei DZ (*equal environments assumption*)

Allora:

- Una maggiore associazione tra i MZ rispetto ai DZ indica un ruolo dei geni (ereditabilità)
- Un livello di associazione simile per i MZ e i DZ indica un ruolo dell'ambiente

# Associazione tra gemelli per caratteri binari

$X = \{0, 1\}$  = carattere binario rilevato su N coppie di gemelli ( $X = 1$  malato;  $X = 0$  sano)

$(X_1, X_2)$  = coppia di gemelli

		Gemello 2	
		sano	malato
Gemello 1	sano	$n_{00}$	$n_{01}$
	malato	$n_{10}$	$n_{11}$

$n_{11}$  = n° coppie concordanti malate

$n_d = n_{01} + n_{10}$  = n° coppie discordanti

$n_{00}$  = n° coppie concordanti sane

$N = n_{11} + n_d + n_{00}$

## Concordanza:

➤ *probandwise* =  $\text{Prob}(X_i = 1 \mid X_j = 1) = 2n_{11}/(2n_{11} + n_d)$

➤ *pairwise* =  $\text{Prob}(X_1 = 1 \text{ e } X_2 = 1 \mid X_1 = 1 \text{ oppure } X_2 = 1) = n_{11}/(n_{11} + n_d)$



# Esempio

## COELIAC DISEASE

### Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins

L Nisticò, C Fagnani, I Coto, S Percopo, R Cotichini, M G Limongelli, F Paparo, S D'Alfonso, M Giordano, C Sferlazzas, G Magazzù, P Momigliano-Richiardi, L Greco, M A Stazi



Gut 2006;55:803-808. doi: 10.1136/gut.2005.083964

**Table 2** Concordance by zygosity and sex in twin pairs

	Concordant	Discordant	Total	Concordance (%)			
				Probandwise	95% CI	Pairwise	95% CI
MZ male	5	1	6	90	70.6-100	81.8	49.7-100
MZ female	12	5	17	80.8	64.4-97.1	67.7	44.7-90.7
All MZ	17	6	23	83.3*	70.3-96.4	71.4†	52.3-90.6
DZ male	0	12	12	0		0	
DZ female	1	14	15	12.5	0-34.7	6.7	0-19.3
DZ opposite sex	4	19	23	26.9	5.2-48.7	15.6	1-30.1
All DZ	5	45	50	16.7*	3.6-29.8	9.1†	1.3-16.9
Total	22	51	73				

MZ, monozygotic, DZ, dizygotic; 95% CI, 95% confidence interval.

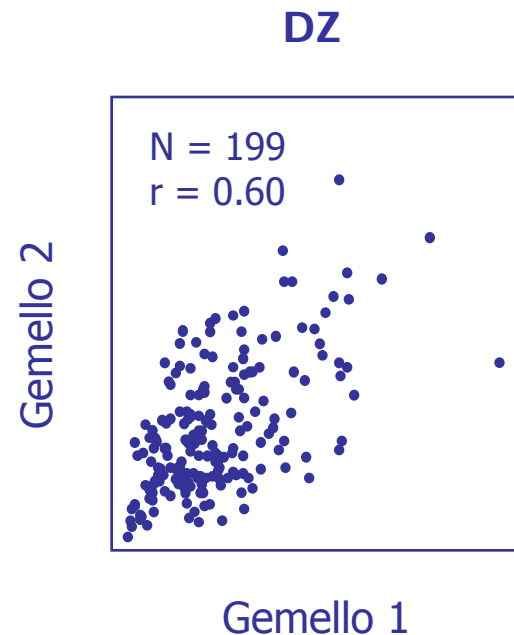
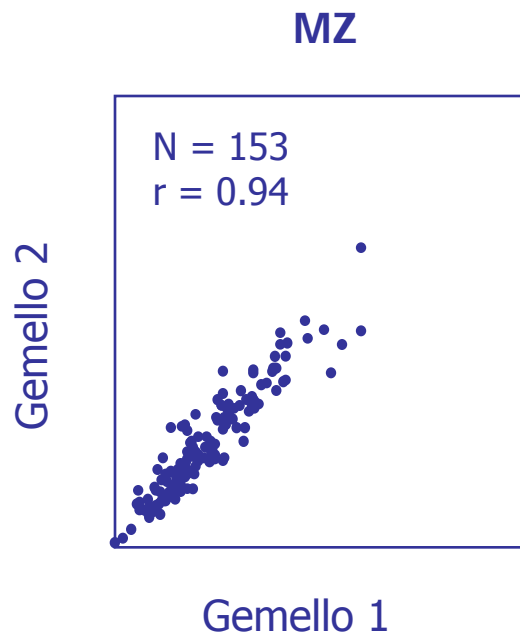
Test for difference between MZ and DZ twins: \* $\chi^2 = 49.98$ ,  $p = 1.55 \times 10^{-12}$ ; † $\chi^2 = 40.77$ ,  $p = 1.71 \times 10^{-10}$ .

# Associazione tra gemelli per caratteri quantitativi

X = carattere quantitativo rilevato su N coppie di gemelli

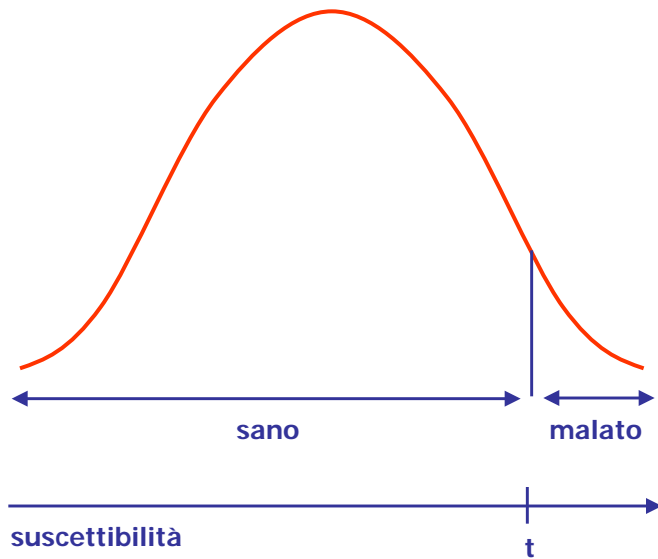
$(X_1, X_2)$  = coppia di gemelli

**Correlazione di Pearson** =  $\text{Cov}(X_1, X_2) / \text{DS}(X_1)\text{DS}(X_2)$



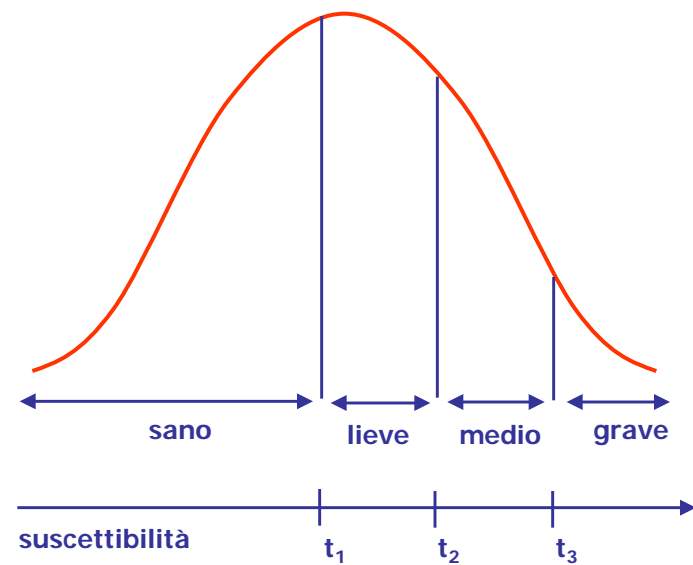
# Associazione tra gemelli per caratteri categoriali ordinali

2 categorie



correlazione "tetracorica"

K (>2) categorie



correlazione "policorica"

# Esempio

■ SPECIAL SECTION UNDERSTANDING THE ASTHMA EPIDEMIC: CAN TWIN STUDIES HELP?

## Heritability and Shared Genetic Effects of Asthma and Hay Fever: An Italian Study of Young Twins

Corrado Fagnani,<sup>1</sup> Isabella Annesi-Maesano,<sup>2,3</sup> Sonia Brescianini,<sup>1</sup> Cristina D'Ippolito,<sup>1</sup> Emanuela Medda,<sup>1</sup> Lorenza Nisticò,<sup>1</sup> Valeria Patriarca,<sup>1</sup> Daniela Rotondi,<sup>1</sup> Virgilia Toccaceli,<sup>1</sup> and Maria Antonietta Stazi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>2</sup> INSERM, Paris, France

<sup>3</sup> Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Paris, France

Twin Research and Human Genetics April 2008

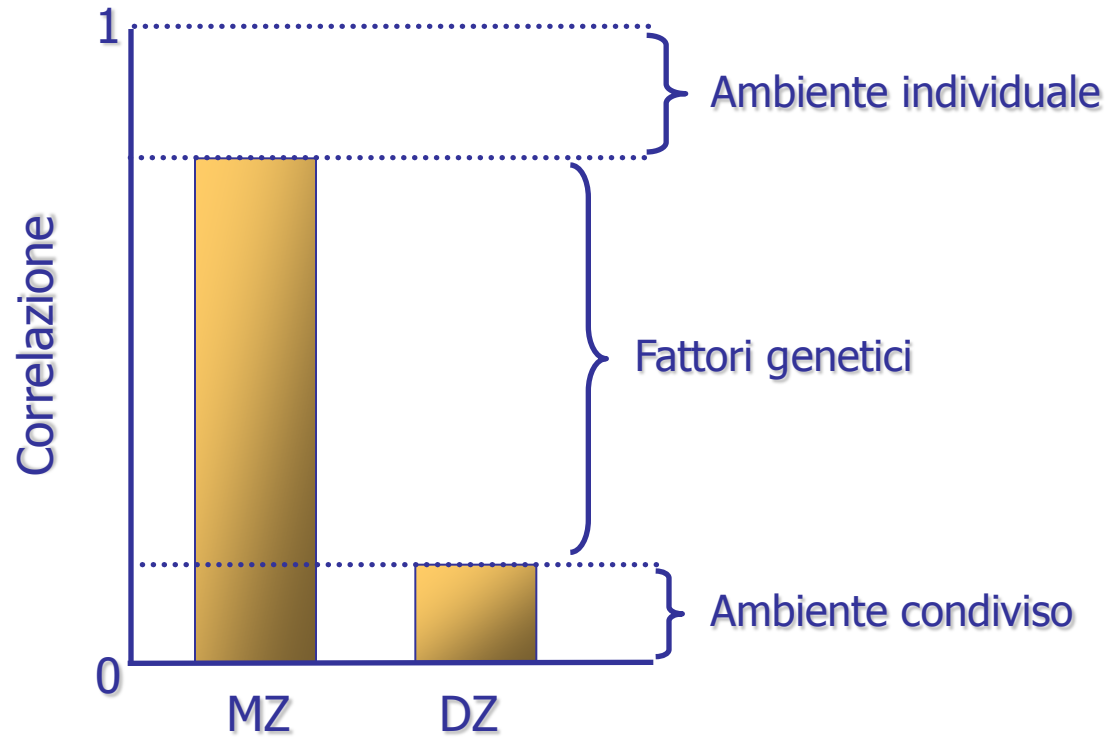
**Table 5**

Tetrachoric Twin Correlations for Asthma and Hay Fever

	Estimate (95% CI)	
	MZ	DZ
Cross-twin/Within-trait		
Asthma	.92 (.73–.99)	.55 (.29–.76)
Hay fever	.81 (.63–.92)	.32 (.06–.54)
Cross-twin/Cross-trait		
Asthma — Hay fever	.49 (.29–.61)	.38 (.10–.56)
Within-twin/Cross-trait		
Asthma — Hay fever	.49 (.34–.63)	

Note: MZ = monozygotic; DZ = dizygotic; 95% CI = 95% confidence interval

# Stima della componente genetica e ambientale



# Stima delle proporzioni di varianza

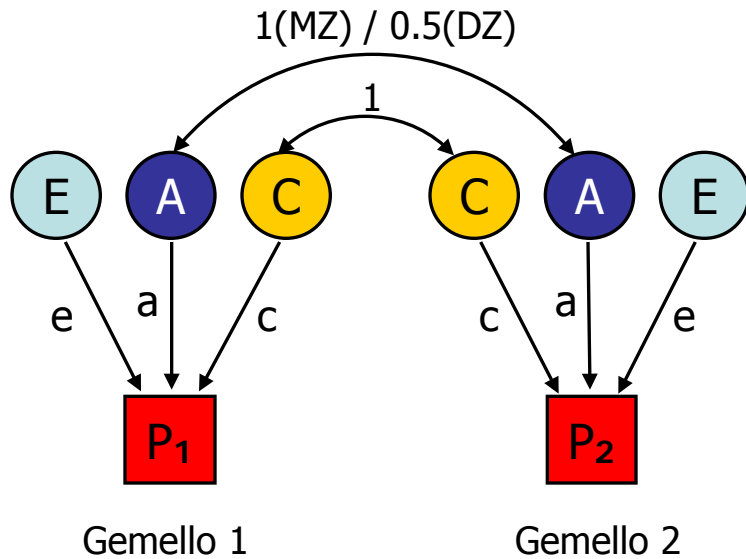
Relazioni	Componenti				Proporzioni di varianza		
	A	D	C	E			
$r_{MZ} > 4r_{DZ}$		*		*			
$2r_{DZ} < r_{MZ} < 4r_{DZ}$	*	*		*	$V_A/V_P = 4r_{DZ} - r_{MZ}$	$V_D/V_P = 2r_{MZ} - 4r_{DZ}$	$V_E/V_P = 1 - r_{MZ}$
$r_{DZ} < r_{MZ} < 2r_{DZ}$	*		*	*	$V_A/V_P = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$	$V_C/V_P = 2r_{DZ} - r_{MZ}$	$V_E/V_P = 1 - r_{MZ}$
$r_{MZ} = 2r_{DZ}$	*			*			
$r_{MZ} = r_{DZ} > 0$			*	*			
$r_{MZ} = r_{DZ} = 0$				*			

$r$  = correlazione tra i gemelli

A = fattori genetici additivi; D = fattori genetici non additivi; C = ambiente condiviso; E = ambiente individuale

$V_A$  = varianza genetica;  $V_P$  = varianza del fenotipo P;  $V_A/V_P$  = ereditabilità

# Modello (univariato) di decomposizione della varianza



- A - Fattori genetici additivi
- C - Fattori ambientali condivisi
- E - Fattori ambientali specifici per l'individuo (compreso l'errore di misura)

$$P = aA + cC + eE$$



$$V_p = a^2 + c^2 + e^2$$

$$\text{Cov(MZ)} = a^2 + c^2$$

$$\text{Cov(DZ)} = 0.5a^2 + c^2$$



Proporzioni di varianza:  $a^2/V_p$  (ereditabilità),  $c^2/V_p$ ,  $e^2/V_p$

# Risultati degli studi sui gemelli

Boomsma D et al. **Classical twin studies and beyond.** Nat Rev Genet 2002;3(11):872-882.

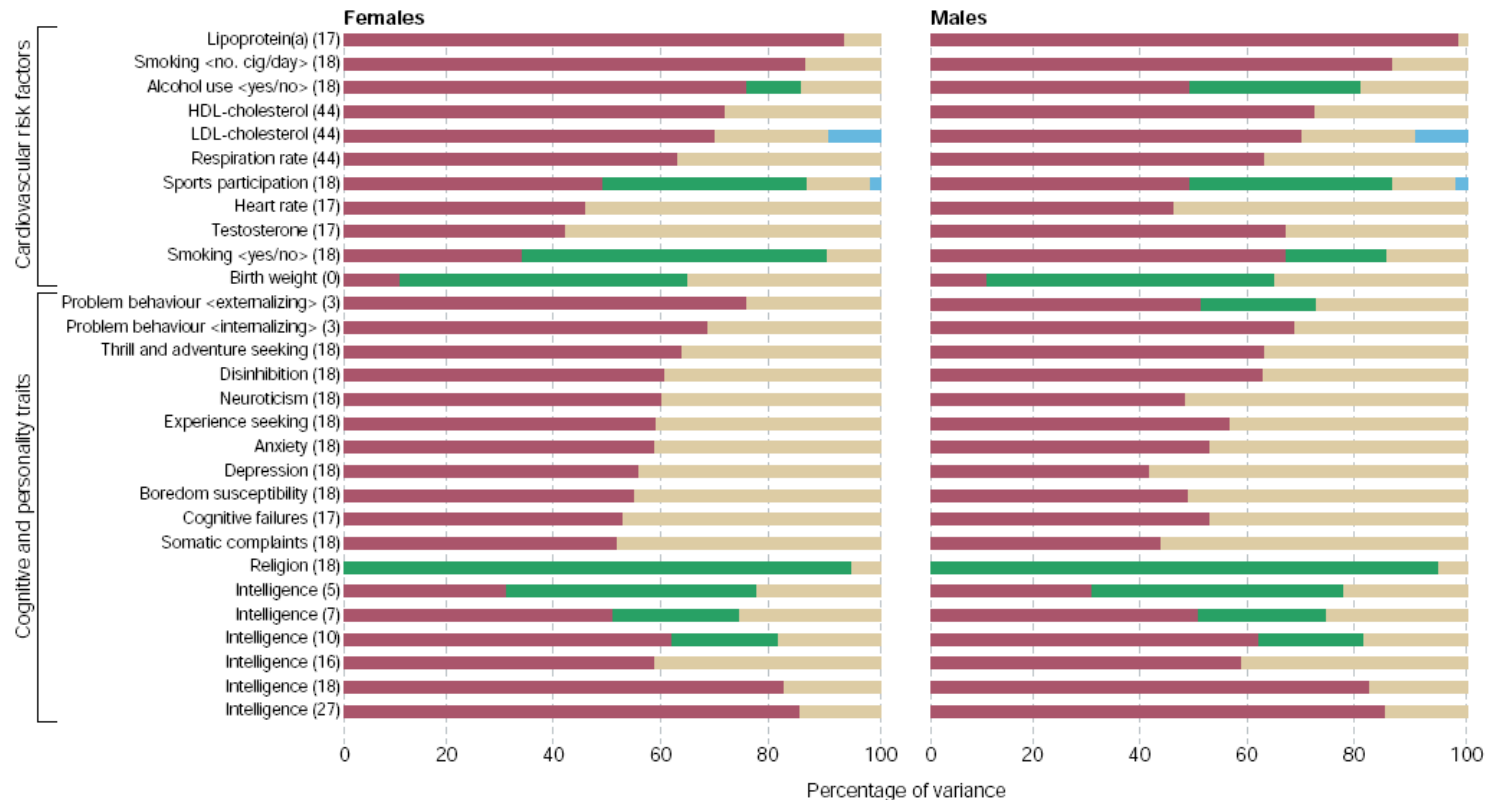
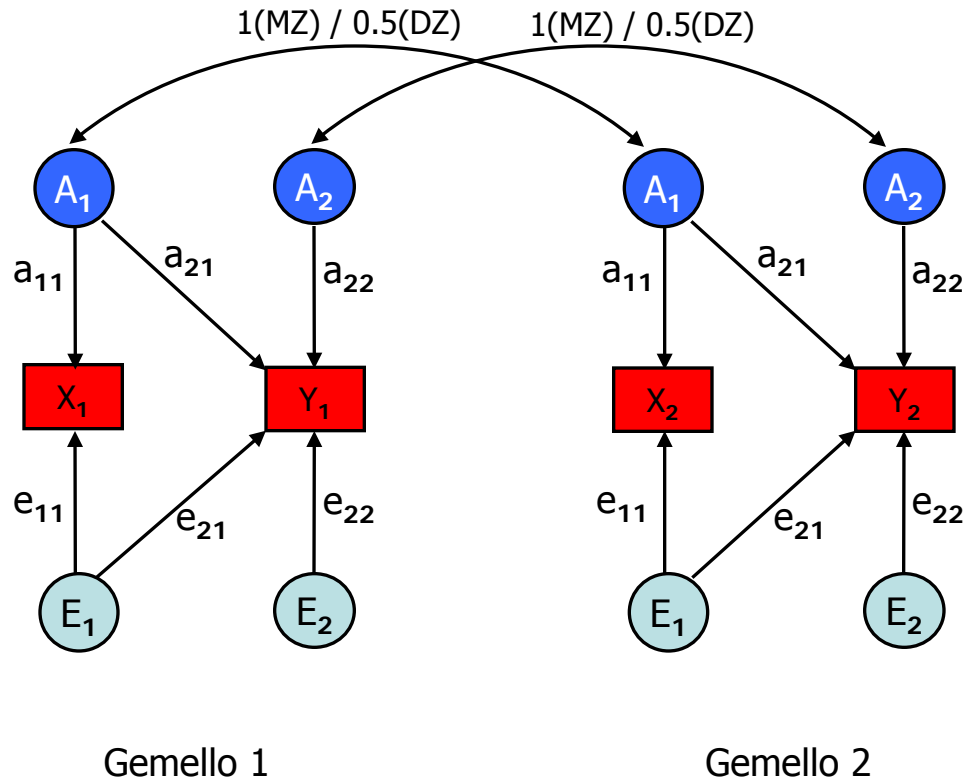


Figure 2 | **Examples of results from classical twin analysis.** Percentage of variances explained by genetic factors (purple), by shared environmental factors (green), by unique environmental influences (beige) and by differences in age (blue). The phenotypes were assessed in Dutch female and male twins (and in some cases also in their parents and siblings). The number in the brackets gives the modal age of the sample in years. Phenotypes include cardiovascular risk factors, and personality and cognitive traits. The heritability for a behavioural as well as cardiovascular risk factor, such as the number of cigarettes smoked per day, is nearly as high as for lipoprotein(a) levels. For personality traits and indices of psychopathology, heritability is ~50%, with a higher estimate for internalizing and externalizing problems in young children. Heritability of intelligence is age dependent and increases rapidly between 5 and 18 years of age. There are few differences in heritability between females and males. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. Modified with permission from REF. 23 © (1999) Australian Academic Press.



# Modello multivariato



- **Correlazione genetica** tra X e Y =  $a_{11}a_{21} / [a_{11}^2(a_{21}^2 + a_{22}^2)]^{1/2}$
- **Correlazione ambientale** tra X e Y =  $e_{11}e_{21} / [e_{11}^2(e_{21}^2 + e_{22}^2)]^{1/2}$

# Esempio

■ SPECIAL SECTION UNDERSTANDING THE ASTHMA EPIDEMIC: CAN TWIN STUDIES HELP?

## Heritability and Shared Genetic Effects of Asthma and Hay Fever: An Italian Study of Young Twins

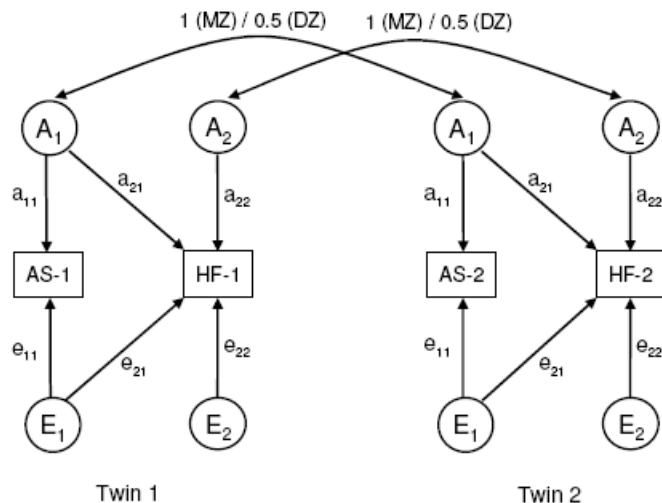
Corrado Fagnani,<sup>1</sup> Isabella Annesi-Maesano,<sup>2,3</sup> Sonia Brescianini,<sup>1</sup> Cristina D'Ippolito,<sup>1</sup> Emanuela Medda,<sup>1</sup> Lorenza Nisticò,<sup>1</sup> Valeria Patriarca,<sup>1</sup> Daniela Rotondi,<sup>1</sup> Virgilia Toccaceli,<sup>1</sup> and Maria Antonietta Stazi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>2</sup> INSERM, Paris, France

<sup>3</sup> Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Paris, France

Twin Research and Human Genetics April 2008



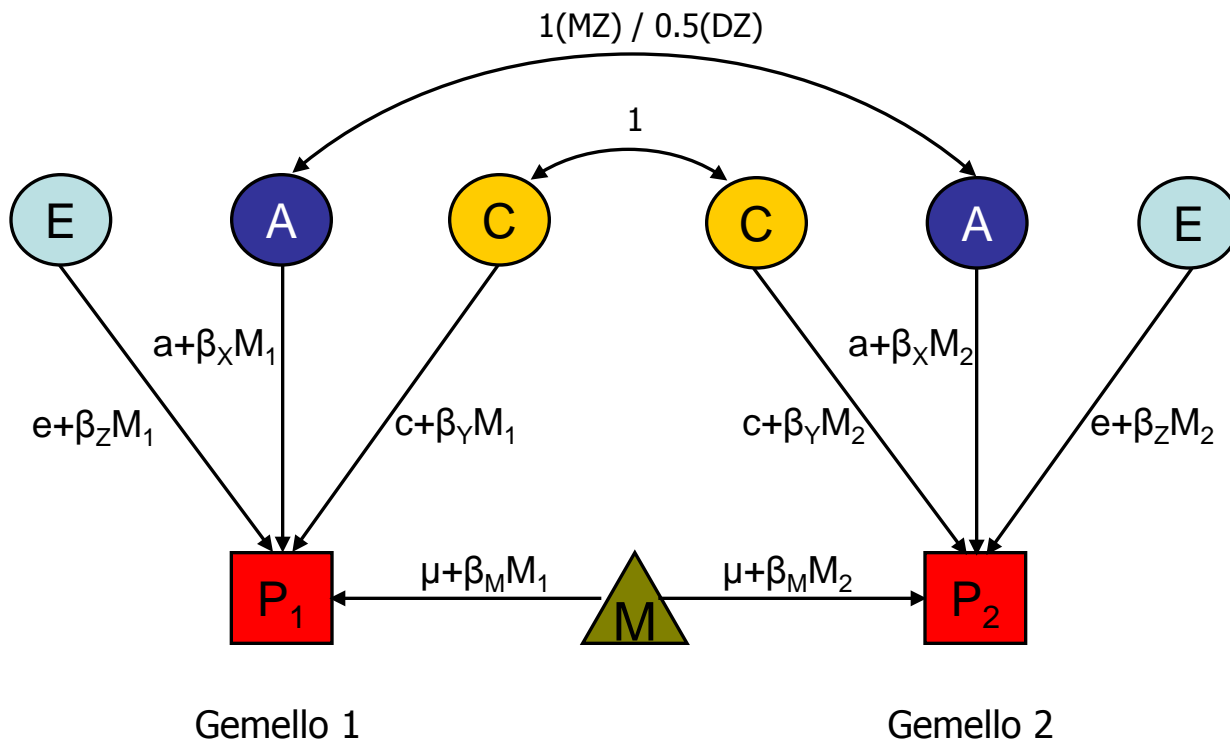
**Table 7a**

Standardized Genetic and Environmental Components of Variance and Covariance of Asthma and Hay Fever as Estimated From the Best Structural Equation Model

	A	E
Asthma	0.92 (0.76–0.99)	0.08 (0.01–0.24)
Hay fever	0.78 (0.60–0.90)	0.22 (0.10–0.40)
Asthma – Hay fever	*1.00 (1.00–1.00) *0.58 (0.40–0.75)	— —

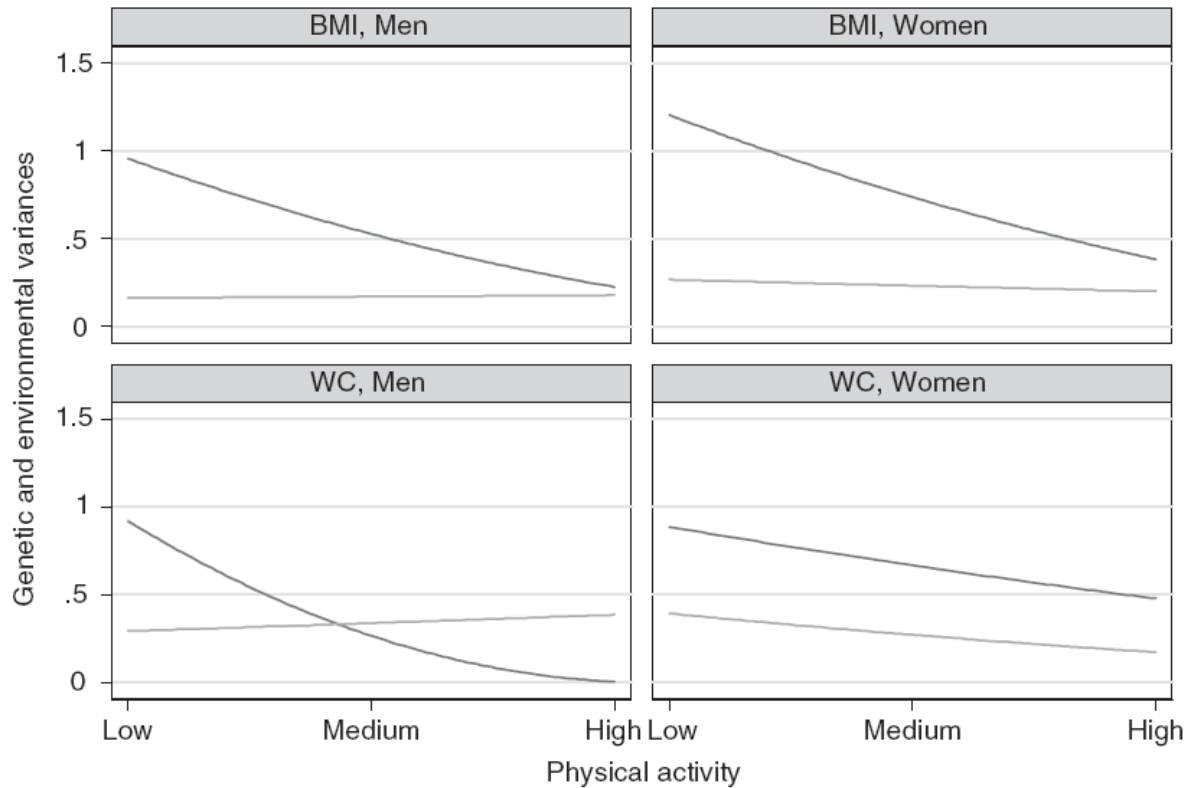
Note: A = additive genetic factors; E = unique environmental factors; \* = additive genetic proportion of covariance between asthma and hay fever; † = additive genetic correlation between asthma and hay fever; — = fixed to zero in the best model; numbers in parentheses are 95% confidence limits

# Modello di interazione



# Esempio

Mustelin L et al. **Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins.** Int J Obes 2009;33(1):29-36.



# Registro Nazionale Gemelli (RNG)

- E' un registro su base di popolazione, implementato nell'anno 2000, contenente dati su coppie di gemelli MZ e DZ nati e residenti in Italia.
- E' tenuto presso il Reparto di Epidemiologia Genetica del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS.
- E' coinvolto in studi di epidemiologia genetica, sia nazionali che internazionali, su:
  - Malattie autoimmuni: celiachia, sclerosi multipla, diabete tipo 1, malattia di Crohn;
  - Malattie cerebrovascolari: emicrania, ictus, arteriosclerosi;
  - Malattie dell'invecchiamento: cataratta, demenze;
  - Allergie: asma, rinite;
  - Salute mentale: ansia, depressione, psicosi, disturbi dello spettro autistico, benessere psicologico;
  - Etica della ricerca scientifica.
- A oggi, risultano iscritti al RNG circa 24000 gemelli di diverse fasce di età (bambini, adulti, anziani) e diversa provenienza geografica (nord, centro, sud e isole).

# Il sito web del Registro Nazionale Gemelli (www.iss.it/gemelli)



    **Registro Nazionale Gemelli** Www.iss.it

 **Responsabile: Maria Antonietta Stazi**  **Cerca**

---

**Chi siamo**



Il Registro Nazionale Gemelli è uno strumento per la ricerca biomedica costituito da coppie di gemelli residenti in Italia che vogliono partecipare a ricerche di carattere medico e scientifico per il miglioramento della salute di tutta la popolazione.

**Attività di ricerca**

Progetti nazionali  
Progetti internazionali  
Glossario

**Pubblicazioni**



Contiene le pubblicazioni edite dall'Istituto Superiore di Sanità e quelle su riviste scientifiche internazionali, relative alle ricerche svolte dal Registro Nazionale Gemelli

**Banca biologica**



La Banca biologica del Registro Nazionale Gemelli è attiva presso il Reparto di Epidemiologia Genetica del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità, come risorsa strategica per la ricerca eziologica in campo biomedico.



**In rilievo**



**L'ambiente e i geni condizionano il sonno dei bambini**  
Ai pediatri vengono spesso rivolte domande sulle abitudini al sonno dei bambini ...

**Acido folico e gravidanze gemellari**  
Per contribuire alla comprensione degli effetti dell'acido folico...





**Benessere psico-fisico**  
Il Registro Nazionale Gemelli dell'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente...

**Studio longitudinale di una coorte di nati da gravidanze gemellari**  
Il Registro Nazionale Gemelli dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con...



**Per aderire al registro**



Possono aderire al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti che dizigoti, di sesso uguale e diverso.

**Area riservata**



Accesso all'area riservata per gli autorizzati in possesso delle credenziali di autenticazione.

**Rassegna stampa**



Questa sezione contiene una raccolta di notizie dall'Italia e dal Mondo su argomenti di interesse del Registro Nazionale Gemelli.

**Partner**



L'AVIS è un'Associazione di volontariato (iscritta nell'apposito Registro Regionale e disciplinata dalla Legge 266/91) costituita tra coloro che donano volontariamente, gratuitamente, periodicamente e anonimamente il proprio sangue.

**Il registro in cifre**

[In questo momento non ci sono nuovi contenuti. Puoi consultarme l'Archivio seguendo questo link]

# Collezione di campioni biologici

- Saliva raccolta tramite kit postale (Oragene DNA Self-Collection Kit)



- Conservazione presso la banca biologica del CNESPS

# Evidenza di ereditabilità del BMI dagli studi sui gemelli

Schousboe K et al. **Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries.** *Twin Res* 2003;6(5):409-21.

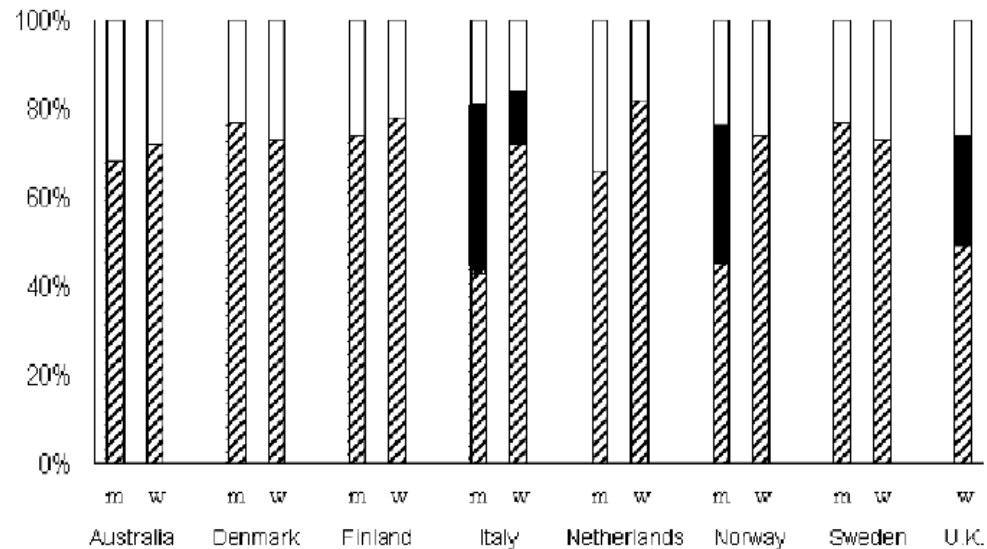
**Table 2**

General Characteristics of the Twin Cohorts aged 20–39

	Australia	Denmark	Finland	Italy	Netherlands	Norway	Sweden	UK
Birth Cohorts	1) 1941–1960 2) 1963–1971	1953–1982	1) before 1958 2) 1975–1979	1983	1953–1982	1967–74 1967–1979	1) 1886–1925 2) 1926–1958	1960–1980
Year of Obtained BMI	1980, 1988–1989	1994	1975, 1981, 1990, 2000–2002	2003	1991, 1993, 1995, 1997, 2000	1992, 1998	1963, 1973	1999–2002
Response Rates on Each Occasion (%)	93, 73	86	89, 84, 77, 88	ongoing enrollment	69, 44, 60, 57, 53	75, 63	92, 83	65
Complete Twin Pairs Aged 20–39	3202	9595	7770	410	2139	3637	9067	475
Female Twins (%)	62.6	53.3	54.6	61.6	56.5	55	54.0	100.0
MZ Twins (%)	47.3	31.6	32.9	47.5	32.0	37	37.5	52.0
Opposite Sex Pairs	767	3010	1) 668 2) none	99	523	1142	none	none

Note: MZ = Monozygotic





**Figure 1a**

Phenotypic variance from ACE model partitioned into additive genetic variance (diagonal lines), common environmental variance (black), and individual environmental variance (white) for men (m) and women (w) aged 20–29 years.

# **IL NUOVO STUDIO**

## Campione di studio

Tutti i gemelli adulti arruolati nel RNG al marzo 2011, con informazione sul BMI disponibile.

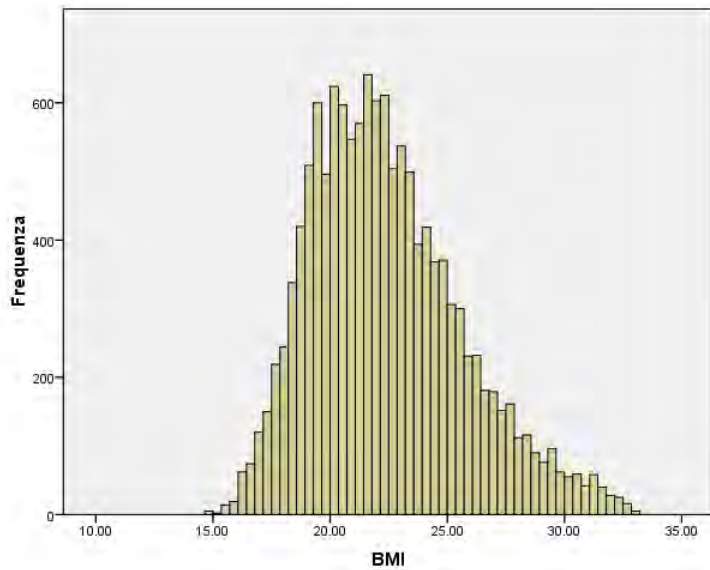
N gemelli	13179 (5154 coppie, 2871 gemelli spaiati)
Età	Range: 18-65 anni; Mediana=26 anni
Range anno nascita	1941-1991
Periodo di iscrizione al RNG	Gennaio 2003 – Marzo 2011
Misura BMI	Altezza e peso auto-riportati
Sesso	42.4% maschi
Zigosità	43.7% MZ; 54% DZ; 2.3% zigosità sconosciuta
Area geografica di residenza	Nord (41.7%), Centro (32.5%), Sud e isole (25.7%)

## Analisi descrittiva del BMI

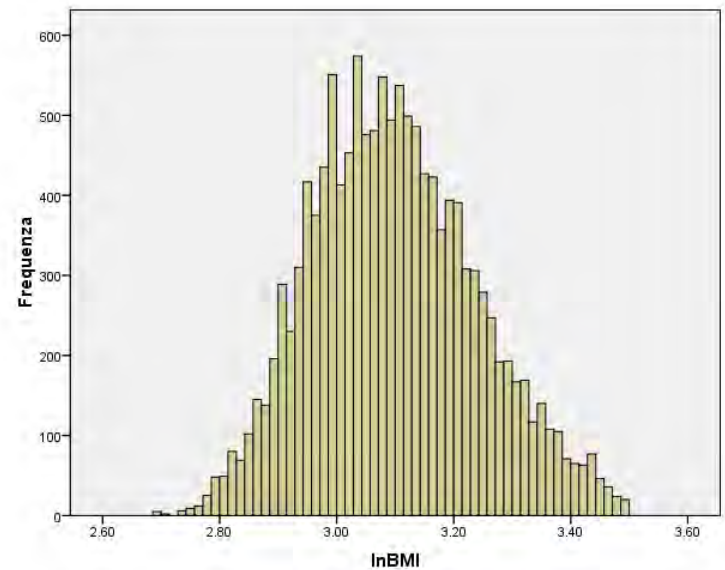
	MZM	DZM da coppie di sesso uguale	DZM da coppie di sesso diverso	MZF	DZF da coppie di sesso uguale	DZF da coppie di sesso diverso
Media (DS)	23.54 (3.02)	23.72 (2.93)	23.62 (3.03)	21.32 (3.04)	21.50 (3.15)	21.78 (3.08)

	Sottopeso (BMI≤18)		Peso normale (18<BMI<25)		Sovrappeso (25≤BMI<30)		Obeso (BMI≥30)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Nord	2%	11%	71.6%	77.6%	23.8%	9.8%	2.6%	1.6%
Centro	1.7%	7.2%	64.6%	77.4%	29.1%	13.5%	4.6%	1.9%
Sud	1%	8.7%	71.5%	78.4%	23.9%	11.2%	3.6%	1.7%
Totale	1.6%	9.1%	69.3%	77.7%	25.5%	11.4%	3.5%	1.8%

# Distribuzione del BMI nel campione

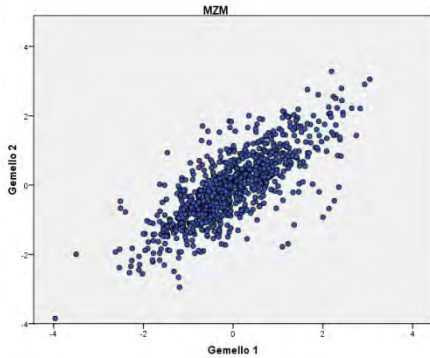


Trasformazione  
logaritmica

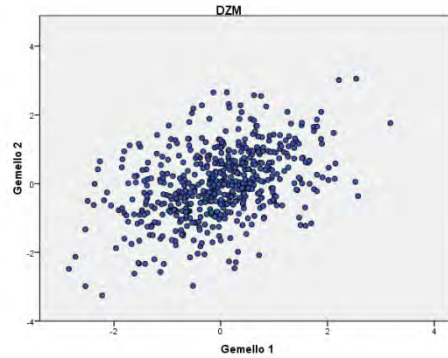


# Correlazione del $(\log_e)$ BMI tra i gemelli

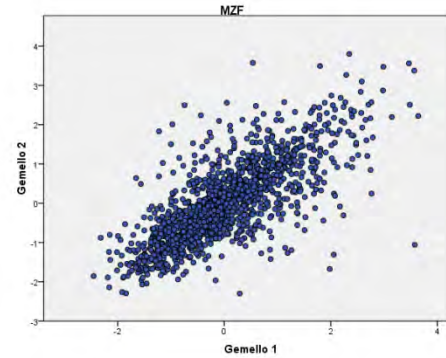
**MZM=0.77**



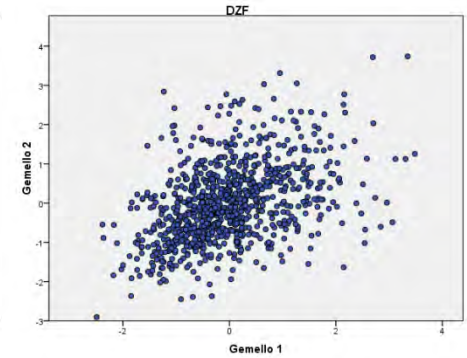
**DZM=0.43**



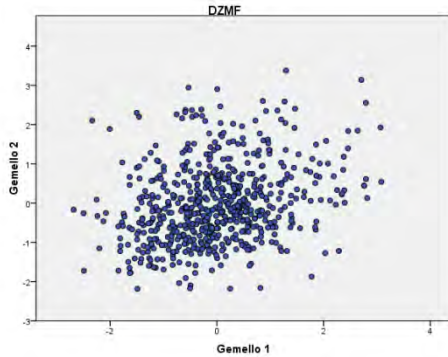
**MZF=0.76**



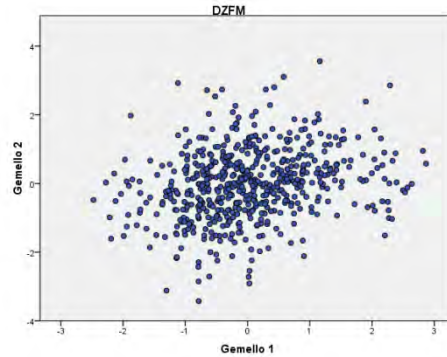
**DZF=0.43**



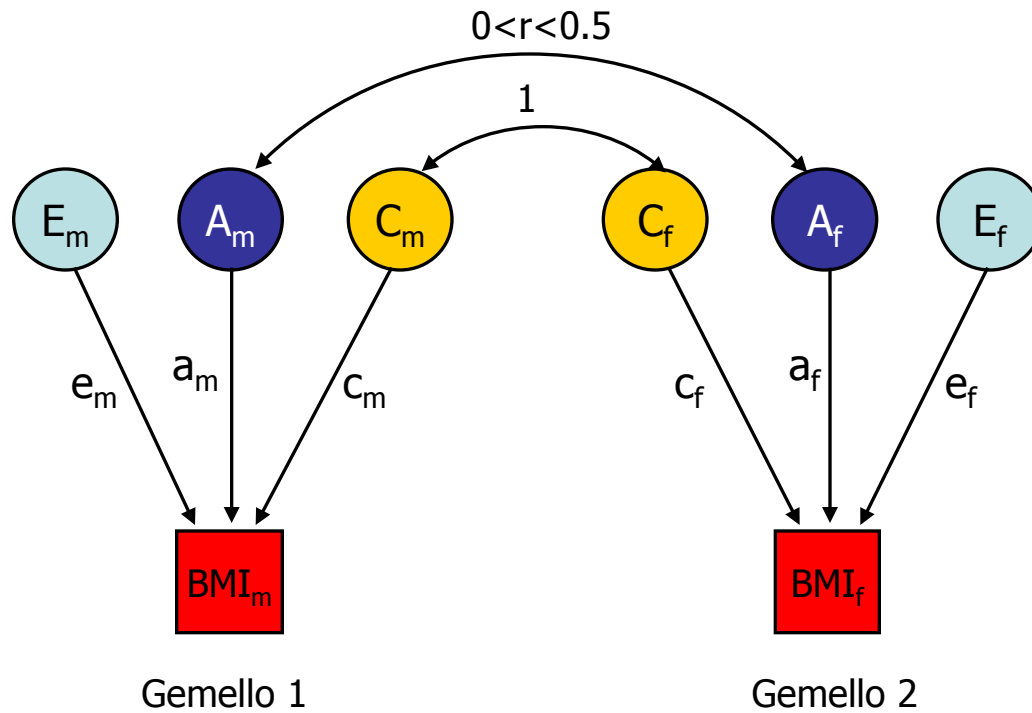
**DZMF=0.27**



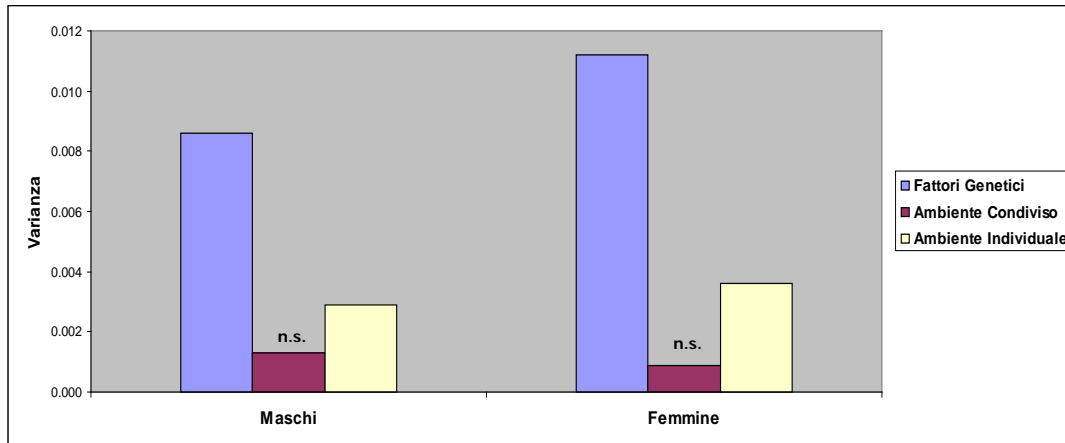
**DZFM=0.24**



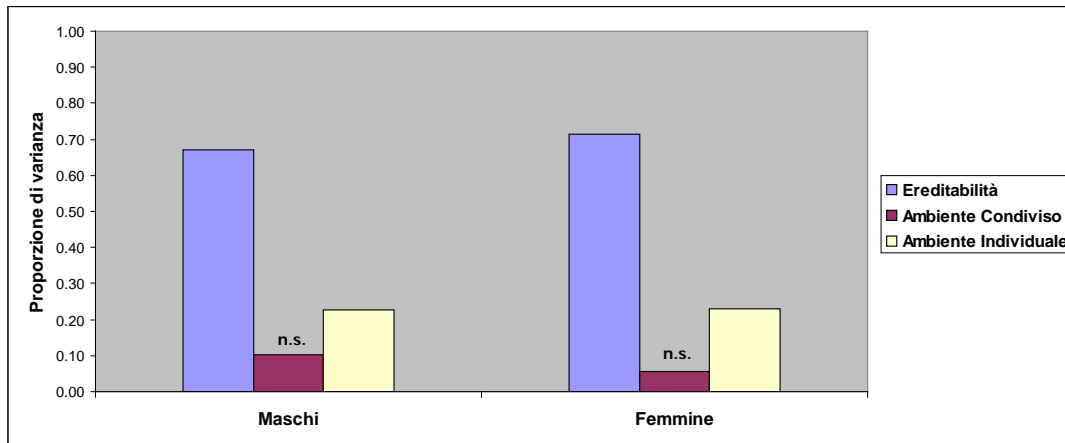
# Stima delle influenze genetiche e ambientali



# Componenti di varianza



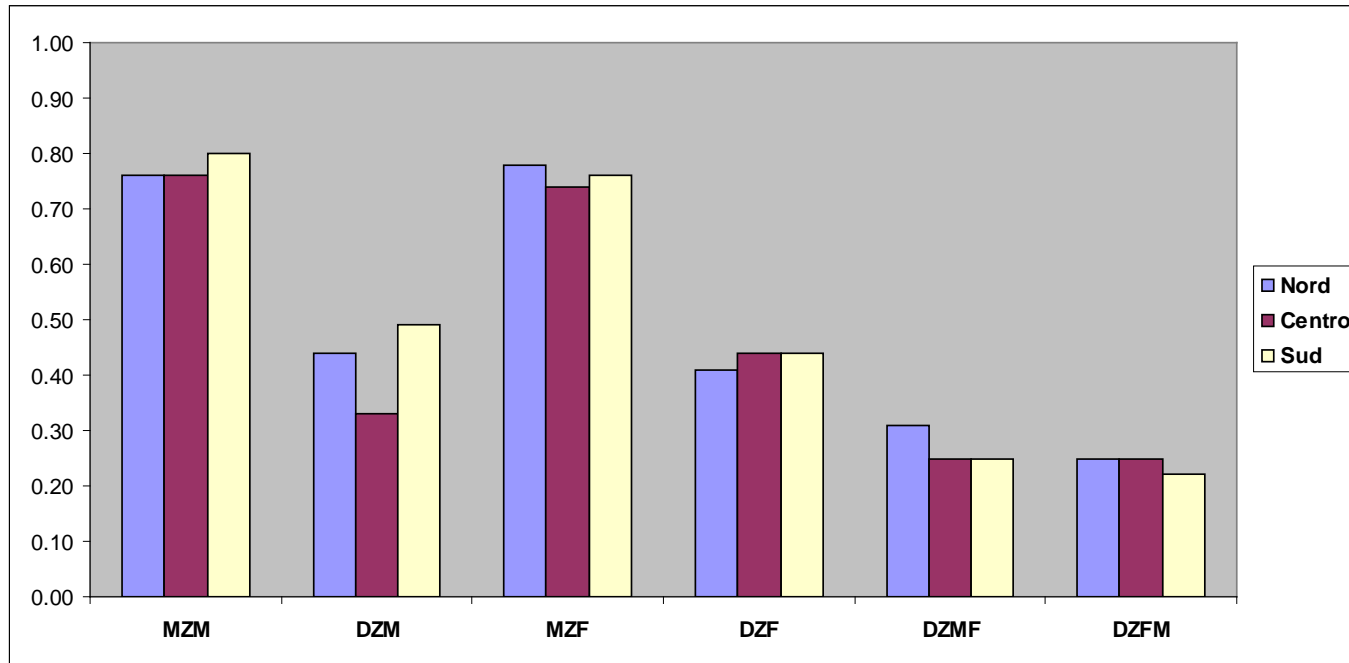
- Ambiente condiviso n.s.
- Eterogeneità per sesso:  $p < 0.001$
- Correlazione genetica dei gemelli DZ di sesso diverso:  $r = 0.48$  (non diversa da 0.5)



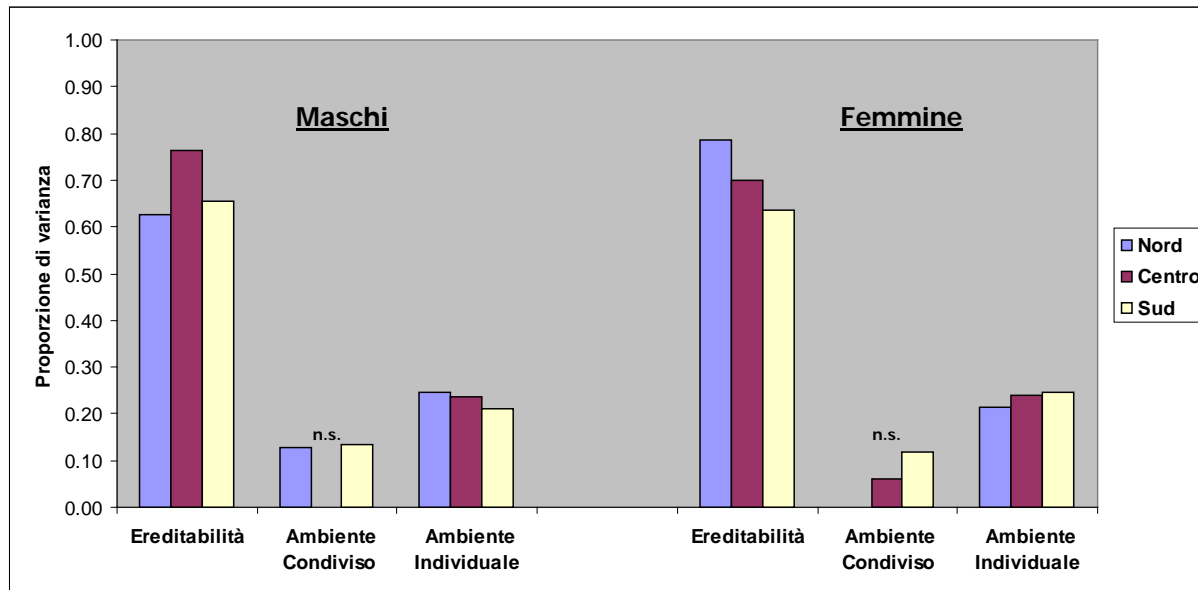
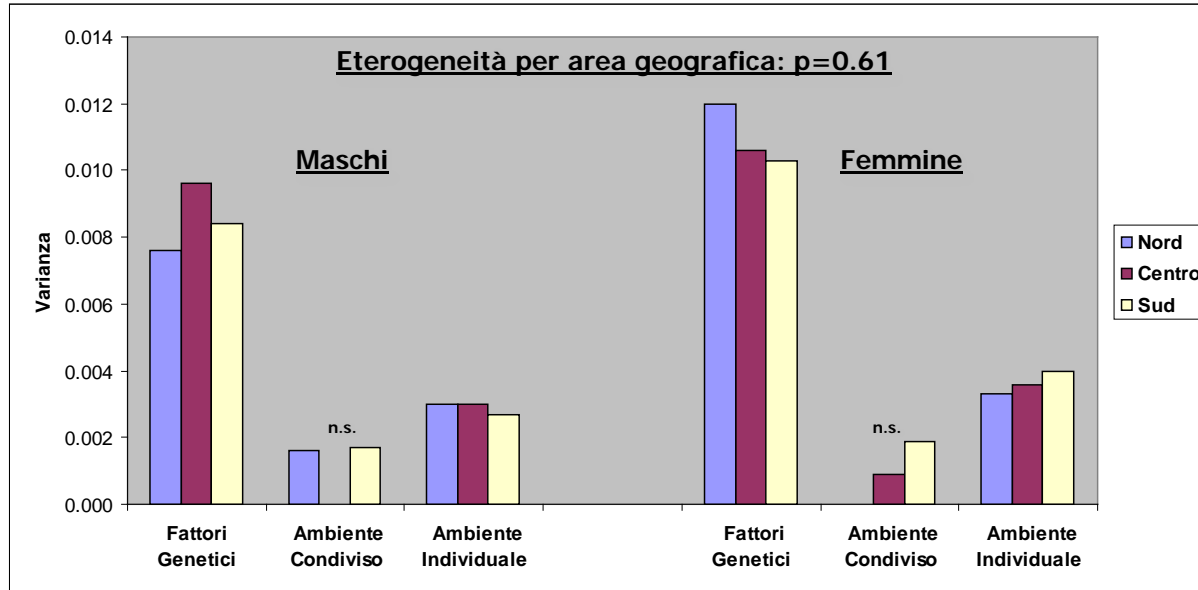


# Analisi per area geografica di residenza

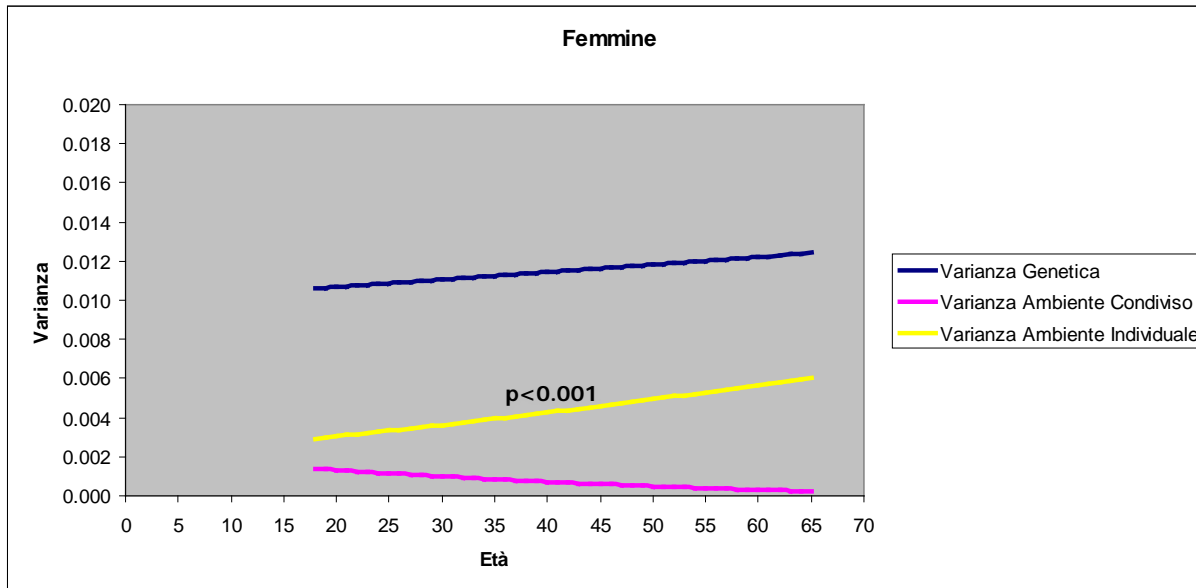
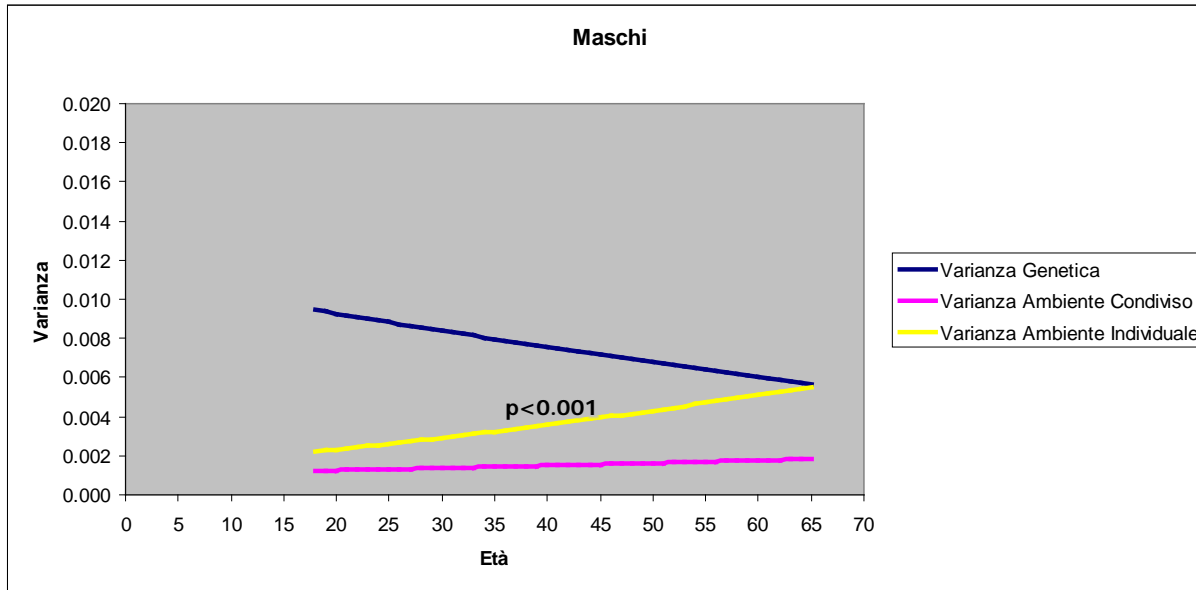
## Correlazione tra i gemelli



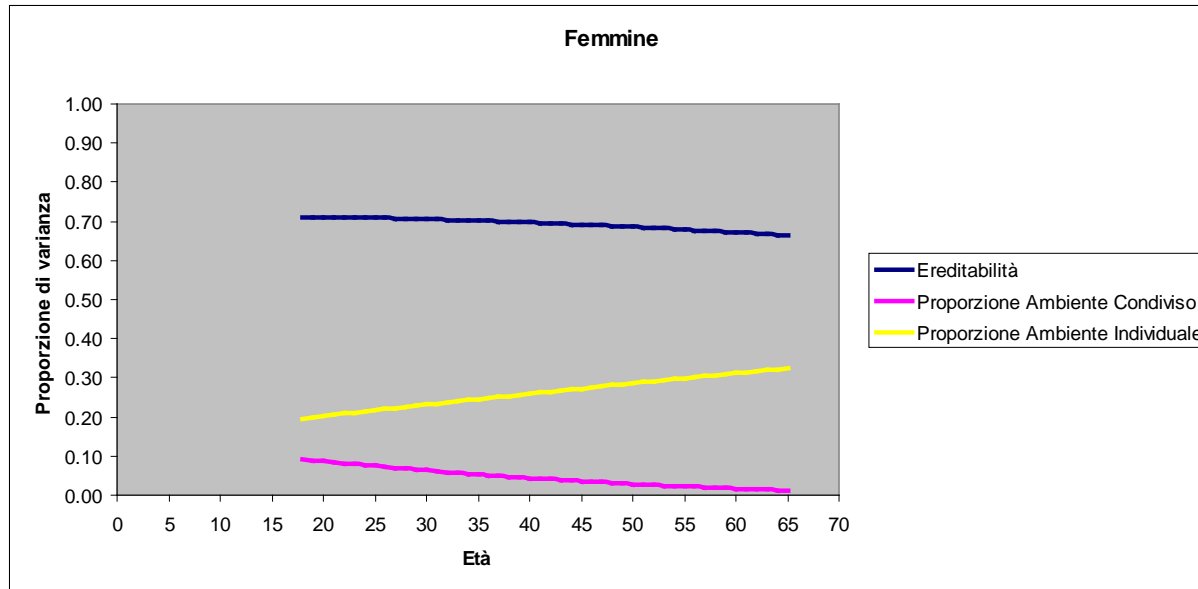
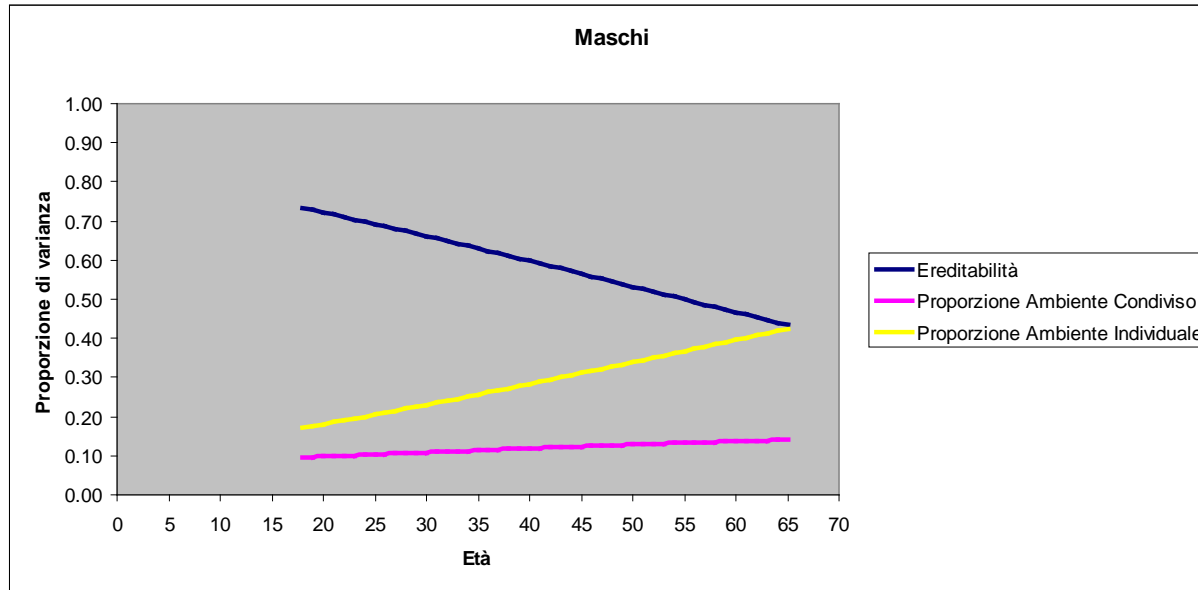
# Analisi per area geografica di residenza (1)



# Analisi per età



# Analisi per età (1)



# Conclusioni

- Questo è il primo studio gemellare nella popolazione italiana finalizzato a stimare il peso dei fattori ambientali (modificabili) e genetici nel BMI in età adulta.
- La componente genetica risulta preponderante, con stime di ereditabilità intorno al 70%.
- L'architettura genetico-ambientale del BMI è eterogenea per sesso.
- Non vi è evidenza che i fattori genetici implicati nel BMI siano (qualitativamente) diversi tra maschi e femmine (stessi fattori genetici con impatto diverso nei due sessi).
- Non vi è evidenza di eterogeneità geografica nell'architettura genetico-ambientale del BMI.
- I fattori dell'ambiente condiviso (vita intra-uterina, esposizioni familiari nell'infanzia e nell'adolescenza) spiegano una porzione trascurabile della variabilità individuale nel BMI.

# Conclusioni (1)

- Le esposizioni ambientali rilevanti per il BMI sono quelle individuo-specifiche (stili di vita), che spiegano meno del 30% della varianza nella popolazione.
- Il contributo delle esposizioni ambientali individuo-specifiche si modifica con l'età, in misura diversa nei maschi rispetto alle femmine:
  - effetto cumulativo degli stili di vita;
  - effetto coorte (maggiore variabilità ambientale - ad esempio socio-economica - nelle coorti più anziane);
  - maggiore resistenza delle donne ai cambiamenti nelle condizioni ambientali.
- Studi futuri:
  - Interazione geni×ambiente (fattori ambientali in grado di modificare gli effetti genetici sul BMI);
  - BMI in bambini e adolescenti (cambiamenti nell'architettura genetico-ambientale del BMI dallo sviluppo all'età adulta);
  - Gemelli MZ discordanti per BMI (ricerca eziologica, studi "epigenetici").

# Ringraziamenti

I colleghi del Registro Nazionale Gemelli

(Resp. Maria Antonietta Stazi)