

Il Registro Nazionale Gemelli: una risorsa preziosa per la ricerca in sanità pubblica

Corrado Fagnani, Lorenza Nisticò, Virgilia Toccaceli, Sonia Brescianini, Matilde Zijno, Miriam Salemi, Cristina D'Ippolito, Maurizio Ferri, Isabella Cascavilla, Debora Del Re, Sabrina Alviti, Antonella Gigantesco, Emanuela Medda

Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

SUMMARY

The Italian Twin Registry: a valuable resource for public health research

Introduction

Twin registries represent a valuable resource for public health research, gathering a variety of information on large and representative cohorts of twins. The success of the early twin registries has encouraged many countries in Europe and around the world to establish their own twin registries, contributing to a deeper understanding of the genetic and environmental influences on a wide range of health conditions. In 2000, the Italian Ministry of Health funded a project to implement a population-based twin registry for genetic-epidemiological studies on complex traits. This article aims to introduce the Italian Twin Registry (ITR), managed by the Istituto Superiore di Sanità, and to highlight the potential of twin studies. Specifically, it seeks to illustrate twin methods and their applications in epidemiological research, to describe the twin population enrolled in the ITR, and to present the results of some twin analyses.

Materials and methods

The ITR actively identifies twins through the municipal registry office lists and then invites them to join the registry; however, interested twins can also apply themselves. Enrolment in the ITR can be performed by post or online through the LimeSurvey platform. When new research projects are started, candidate twins are selected according to specific criteria, and participants are asked to fill in self-administered questionnaires or undergo clinical examinations, which may involve the collection of biological samples. All ITR recruitment procedures are compliant with the 2016 General Data Protection Regulation, with data confidentiality and informed consent as central issues. Other important ITR activities include biobanking for future genetic-epidemiological studies and the application of specific statistical tools. In the latter respect, the twin method offers several applications in epidemiological research, from the study of gene-environment interplay to association analyses between exposures and outcomes.

Results

To date, more than 30,000 twins are enrolled in the ITR, spanning all age groups from birth to elderly, and representing all Italian Regions. As an example of classic twin analysis, data on body height show an important role of the family environment in childhood/adolescence, while genetic effects become predominant in adulthood.

Discussion and conclusions

The ITR encompasses a substantial cohort of enrolled twins and extensive geographical coverage, making it a valuable resource for monitoring health outcomes and lifestyle factors. In addition, the ITR has the potential to provide a relevant contribution to etiological and public health research, also thanks to a wide network of national and international collaborations.

Key words: population register; twins; public health

emanuela.medda@iss.it

Introduzione

I registri di gemelli rappresentano una preziosa fonte di informazioni per gli studi di epidemiologia genetica, conservando dati demografici, fenotipici, abitudini, stili di vita e stato di salute di numerose coppie di gemelli. L'istituzione dei primi registri di gemelli risale a metà del secolo scorso e ha dato la possibilità di condurre studi specifici su malattie mentali e/o fisiche. Il registro gemellare più antico al mondo è quello danese, istituito nel 1954 utilizzando i registri anagrafici parrocchiali, che aveva come obiettivo principale quello di indagare sulle cause del cancro. Il successo riscontrato dai primi registri ha spinto molte nazioni, sia in Europa che nel resto

del mondo, a istituire i propri registri di gemelli, ampliando il campo di ricerca e contribuendo alla comprensione delle influenze genetiche e ambientali su numerose condizioni di salute.

Nel 2000 anche il Ministero della Salute italiano, attraverso i fondi per la Ricerca Finalizzata, ha finanziato il progetto di ricerca "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli". L'obiettivo principale di questo progetto è stato quello di creare un registro di popolazione di gemelli italiani, da utilizzare per studi di epidemiologia genetica su caratteri complessi (1). Da allora, il Registro Nazionale Gemelli (RNG), gestito

dall'Istituto Superiore di Sanità, è cresciuto e si è evoluto, implementando, inoltre, le modalità di reclutamento dei gemelli.

L'utilizzo del metodo gemellare nella ricerca epidemiologica offre un'opportunità preziosa per comprendere meglio l'eziologia e la progressione delle malattie, e quindi per indirizzare in modo più efficace la prevenzione e il trattamento. Infatti, i gemelli condividono lo stesso ambiente uterino e, nel caso dei gemelli monozigoti (MZ), anche lo stesso assetto genetico, e ciò fornisce una base solida per studiare l'impatto relativo dei geni e dell'ambiente su varie condizioni di salute. Assunzione fondamentale per la validità del metodo è che la probabilità dell'esito in studio non differisca tra i gemelli e i soggetti non gemelli. A tale riguardo, diverse ricerche hanno confermato che i risultati degli studi gemellari sono generalizzabili al resto della popolazione; infatti, sebbene i gemelli abbiano una maggiore probabilità di nascere prematuri, i loro profili di salute a lungo termine sono sovrapponibili a quelli della popolazione generale (2).

I gemelli permettono non solo di quantificare il peso di geni e ambiente nello sviluppo di una malattia, ma anche di approfondire le esposizioni ambientali rilevanti per la malattia stessa. Poiché i gemelli MZ condividono il 100% del loro patrimonio genetico, qualunque differenza si osservi all'interno della coppia per una specifica condizione patologica può attribuirsi principalmente a fattori ambientali, comportamentali e relativi agli stili di vita. Questo può condurre l'epidemiologia a identificare specifici fattori di rischio, potenzialmente modificabili o protettivi, che possono influenzare lo sviluppo di determinate condizioni di salute.

L'obiettivo di questo lavoro è far conoscere l'attività dell' RNG e mettere in luce le potenzialità degli studi sui gemelli. In particolare, si vogliono illustrare i metodi gemellari e le loro molteplici applicazioni nella ricerca epidemiologica, dallo studio dell'interazione gene-ambiente alle analisi di associazione tra esposizioni ed esiti di salute. Inoltre, si intendono descrivere le caratteristiche della popolazione gemellare attualmente iscritta al registro e presentare i risultati di alcune analisi condotte sui gemelli.

Materiali e metodi

Procedure di reclutamento dell' RNG

L' RNG viene implementato, e periodicamente aggiornato, a partire dalla richiesta alle anagrafi dei Comuni italiani di rilasciare la lista dei nominativi dei potenziali gemelli residenti nel Comune stesso con i relativi dati anagrafici, costruita secondo un algoritmo fornito dall' RNG. Tramite questa lista,

l' RNG contatta i potenziali gemelli chiedendo la loro adesione. Il contatto avviene per via postale con l'invio di una nota informativa e di un modulo per il consenso informato. L'iscrizione può essere effettuata attraverso la compilazione di un questionario cartaceo oppure in modalità online utilizzando la piattaforma LimeSurvey (<https://www.iss.it/gemelli-aderire>). Inoltre, i gemelli che lo desiderano possono proporre la propria adesione spontaneamente scrivendo una email a registro.nazionale.gemelli@iss.it o compilando il suddetto questionario.

Procedure di arruolamento negli studi

In occasione dell'avvio di nuovi progetti di ricerca, alcuni gemelli iscritti vengono contattati in base ai criteri di selezione dello specifico studio che, in genere, tengono conto di caratteristiche come la fascia d'età, l'area di residenza, l'essere gemelli identici (MZ) o fraterni (dizigoti, DZ). Ai gemelli che accettano di partecipare a un determinato progetto viene richiesto di rispondere a specifici questionari e in alcuni casi anche di sottoporsi a visite mediche e/o di donare campioni biologici.

In 22 anni di attività, l' RNG ha analizzato numerosi fenotipi utilizzando diversi disegni di studio e varie metodologie per la raccolta dei dati (3). I risultati più rilevanti sono stati pubblicati su riviste internazionali e comunicati ai gemelli in forma di brevi rapporti.

Nel 2009, è stata implementata una nuova strategia di reclutamento alla nascita per studiare gli effetti delle esposizioni precoci sulla salute durante l'infanzia e l'età adulta, nonché il ruolo di geni e ambiente in queste associazioni. L'iniziativa ha dato origine alla Multiple Birth Cohort Study (MUBICOS), una coorte di gemelli che l' RNG seguirà prospetticamente.

Consenso informato e tutela della privacy

Per quanto riguarda la protezione dei dati personali, l'introduzione del General Data Protection Regulation (GDPR) nel 2016 ha portato alla revisione degli strumenti etico-legali già in uso all' RNG in base alla normativa italiana (DLvo 196/2003) per l'arruolamento dei gemelli e la loro partecipazione ai diversi studi. Nelle note informative e nei moduli per il consenso viene contemplata la possibilità di un riuso dei dati raccolti (ed eventuali campioni biologici) e dei dati di risultato, per studi futuri sui medesimi outcome dello studio che ha dato origine alla raccolta dati o studi con finalità affini. Tali usi devono ricevere il parere favorevole del Comitato Etico Nazionale e di eventuali altri Comitati Etici operanti nel caso di studi in partnership con altre istituzioni.

Tutti i dati forniti dai gemelli sono pseudonimizzati, conservati in ambienti crittografati su server interni dell'Istituto Superiore di Sanità e protetti da policy di autorizzazione degli accessi.

Banca biologica

L'RING, sin dalla sua istituzione, raccoglie materiale biologico dai gemelli e dai loro genitori e lo conserva in ultracongelatori e serbatoi con vapori di azoto. La collezione di materiale biologico attualmente comprende DNA estratto dalla saliva di 1.614 gemelli e di 863 genitori di gemelli; include, inoltre, sangue, siero, plasma, e cellule di ulteriori 431 gemelli (Tabella 1).

In 577 coppie e 2 triplette la zigosità è stata determinata con il confronto dei genotipi di 9 o 10 loci (segmenti di DNA) multiallelici: 372 coppie sono risultate MZ e 208 DZ. Per 513 gemelli e 222 genitori è stata effettuata la caratterizzazione genotipica su larga scala (*genome wide genotyping* di circa 760.000 polimorfismi di singoli nucleotidi) con la tecnologia Infinium Global Screening Array.

Accertamento della zigosità

Al momento dell'arruolamento, la zigosità viene determinata tramite questionario auto-compilato sul grado di somiglianza fisica tra i due gemelli durante l'infanzia: questo sistema ha un'accuratezza intorno al 93%. In alcuni casi, se vi sono risorse economiche disponibili, si ricorre all'esame del DNA; tale metodo ha un'accuratezza vicina al 100%.

Metodi di analisi

Misure di associazione intra-coppia tra gemelli

Il problema di partenza del metodo gemellare è stimare il grado di somiglianza fenotipica tra i gemelli all'interno delle coppie, per poi inferire, sotto la Equal Environments Assumption (4), l'effetto di fattori genetici e ambientali dal confronto tra i due gruppi MZ (gemelli identici) e DZ (gemelli fraterni). Per un carattere binario che descrive la presenza/assenza di una certa condizione, si può ricorrere al concetto di "concordanza", che esprime la tendenza di questa condizione a presentarsi in entrambi i gemelli della coppia. Le due misure tipicamente utilizzate sono la concordanza *casewise* (Pc) e quella *pairwise* (Pp).

Supponendo che la condizione in esame sia una malattia, Pc è la probabilità che un gemello della coppia sia malato dato che il co-gemello lo è, mentre Pp è la probabilità che entrambi i gemelli della coppia siano malati, noto che almeno uno lo è. Le due misure sono stimate come segue: $Pc = 2n_{11} / (2n_{11} + n_d)$ e $Pp = n_{11} / (n_{11} + n_d)$, dove n₁₁ e n_d indicano, rispettivamente, il numero di coppie concordanti malate (cioè con entrambi i membri affetti) e discordanti (cioè con un solo membro affetto). Dalla concordanza si può ricavare il *recurrence risk ratio* (rapporto tra la concordanza *casewise* e la prevalenza della patologia nella popolazione generale) che è interpretabile come rischio di malattia in un co-gemello di un gemello affetto da una specifica patologia, rispetto a un individuo nella popolazione generale. La concordanza *casewise* può essere utilizzata per predire la malattia nel co-gemello di un gemello affetto, e quindi può avere una qualche applicazione in termini di counselling. Tuttavia, in questo ambito, risulta assai più informativa la stima della probabilità di malattia nel co-gemello entro un certo tempo dall'insorgenza della malattia nel gemello indice (ad esempio, che ha sviluppato la malattia per primo). Ciò richiede un'analisi di tipo "sopravvivenza", in cui l'origine della scala dei tempi corrisponde all'insorgenza nel probando. Tramite il metodo di Kaplan-Meier, si può stimare l'incidenza cumulativa nei co-gemelli entro un opportuno periodo e anche effettuare un confronto tra MZ e DZ. Se si ricorre al metodo di Cox, il confronto tra MZ e DZ può tenere conto di possibili confondenti. Un rischio di malattia più elevato (e quindi una minore sopravvivenza) nei co-gemelli di probandi MZ rispetto ai co-gemelli di probandi DZ entro un dato tempo dall'insorgenza nel probando può essere assunto come indice di influenze genetiche sulla malattia. Nel caso di tratti quantitativi, la somiglianza fenotipica tra i gemelli può essere stimata tramite i coefficienti di correlazione intraclassa e di Pearson, dove le due variabili poste in correlazione rappresentano le due misurazioni di uno stesso tratto nei due gemelli di ogni coppia. Nel caso di un carattere categorico, dicotomico o con più di due categorie ordinate, quale la presenza/assenza di una malattia o i suoi livelli di gravità, si può ricorrere alla correlazione tetracorica o policorica, sotto il modello *liability-threshold* (4).

Tabella 1 - Gemelli e familiari con materiale biologico conservato nella banca biologica del Registro Nazionale Gemelli

Materiale biologico	Gemelli				Genitori di gemelli		
	Coppie	Triplette	Senza co-gemello	Tutti	Madri	Padri	Tutti
DNA da saliva	721	12	136	1.614	618	245	863
Sangue, siero, plasma, cellule	213	1	2	431	0	0	0

Stima delle componenti genetiche e ambientali

Valori di correlazione (intraclasse, di Pearson o policorica) più alti per i MZ rispetto ai DZ indicano effetti genetici sul carattere in questione. La correlazione può essere usata per ottenere stime grezze delle proporzioni di varianza totale del tratto in studio attribuibili a fattori genetici (ereditabilità) e ambientali. Un indice di ereditabilità comunemente utilizzato è il seguente: $h^2=2(r_{MZ}-r_{DZ})$, dove r_{MZ} e r_{DZ} sono le correlazioni per i MZ e i DZ.

Le proporzioni di varianza sono usualmente stimate tramite metodi basati sui modelli a equazioni strutturali con variabili latenti, che sfruttano anche elementi della teoria genetico-quantitativa (4). In questi modelli, le variabili latenti rappresentano le influenze genetiche, ambientali condivise dai gemelli (nella vita intra-uterina oppure in ambito familiare) e ambientali non condivise dai gemelli (ad esempio, gli stili di vita o gli eventi traumatici); le variabili osservate corrispondono a uno (caso univariato) o più tratti (caso multivariato) misurati nei due gemelli della coppia (Figura 1A e Figura 1B). Nella situazione multivariata, è possibile capire se, e in quale misura, i fattori genetici e ambientali contribuiscono alla correlazione tra variabili oppure alla comorbidità tra patologie.

I gemelli, inoltre, permettono di mutuare alcuni disegni di studio dall'epidemiologia classica, fornendo però una più elevata potenza statistica e maggiori opportunità inferenziali. In

particolare, le coppie di gemelli "discordanti" per esito (ad esempio, un solo gemello della coppia con esito) rappresentano speciali fattispecie di coppie caso-controllo ottimamente appaiate, anche per fattori imponderabili (background genetico, vita intra-uterina, esposizioni familiari precoci, ecc.), una situazione irripetibile in epidemiologia osservazionale. In un simile contesto, se l'associazione tra esposizione ed esito è significativa e si mantiene della stessa entità nell'analisi sui gemelli come individui e in quella sulle coppie MZ e DZ, si può essere molto confidenti che tale associazione sia libera da effetti di confondimento e si può perfino ipotizzare una relazione di "quasi causalità" (5).

Infine, le coppie di gemelli DZ di sesso diverso possono essere utilizzate per verificare possibili influenze di ormoni sessuali nel manifestarsi di una certa caratteristica di salute, sia essa fisiologica che patologica. Per comprendere meglio, se si ipotizza che l'esposizione a un ormone femminile aumenti il rischio di una determinata patologia, allora si dovrebbe osservare una differenza, nella prevalenza della patologia, tra i gemelli DZ maschi che hanno un co-gemello maschio e i gemelli maschi che hanno un co-gemello femmina; questo perché, nel secondo caso, i gemelli maschi sono stati soggetti, in utero, all'azione degli ormoni sessuali femminili, che li hanno esposti a un maggiore rischio di insorgenza della patologia. Ad

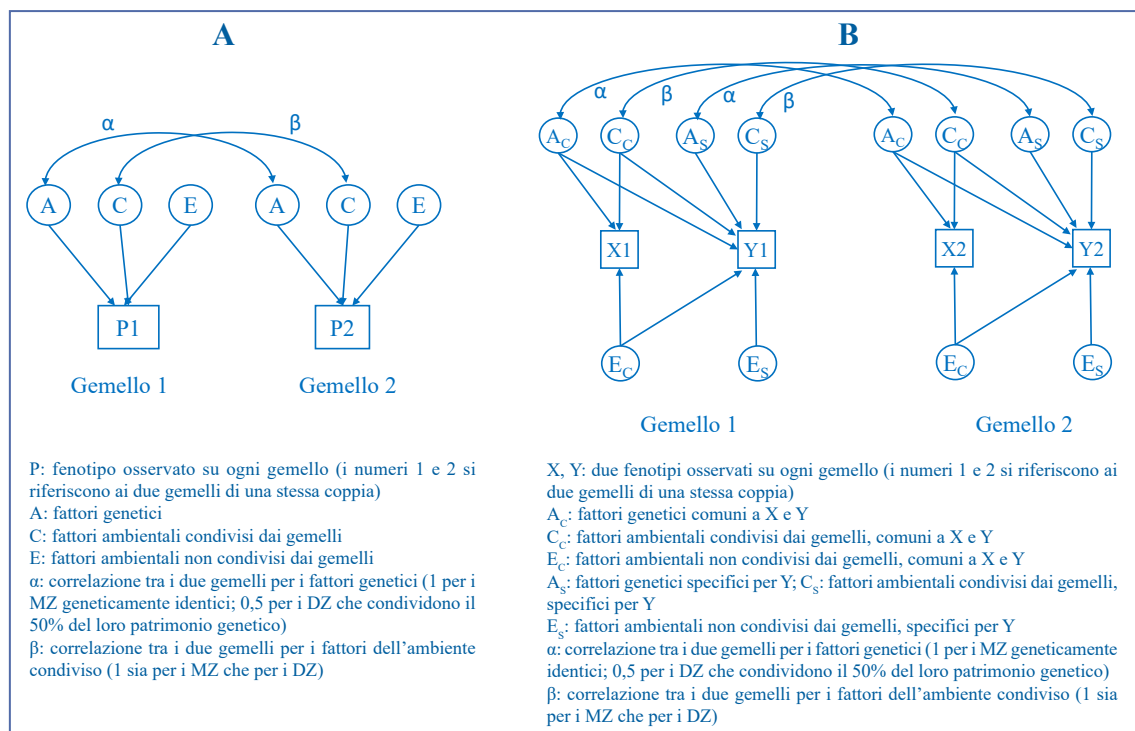


Figura 1 - Modello di equazioni strutturali per l'analisi univariata (A) e bivariata (B) di dati su gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ). Registro Nazionale Gemelli

esempio, si è visto che la prevalenza dei disturbi dell'alimentazione tende a essere più bassa in gemelli femmine di coppie femmina-maschio rispetto a gemelli femmine di coppie femmina-femmina, avvalorando l'ipotesi che l'esposizione al testosterone in utero svolga un ruolo protettivo rispetto al rischio di insorgenza di tali disturbi (6).

Risultati

I gemelli attualmente arruolati nell'RNG sono 30.392, di cui 18.064 maggiorenni e 12.328 minorenni al momento dell'iscrizione.

Gemelli maggiorenni

Sebbene entrambi i gemelli della coppia con un'età superiore a 18 anni vengano invitati a iscriversi, non sempre si iscrivono entrambi, generando un certo numero di coppie "spaiate" all'interno del registro. Più precisamente, il registro è composto da 7.139 coppie complete (14.278

gemelli) e 3.786 coppie spaiate (un solo gemello della coppia risulta iscritto). Risultano iscritte anche 44 triplette e 1 quadrupletta.

È opportuno sottolineare che i gemelli spaiati all'interno del registro, pur non contribuendo alle analisi intra-coppia, continuano a essere un'importante risorsa dal punto di vista epidemiologico. Essi, infatti, costituiscono un campione rappresentativo facilmente raggiungibile, capace di fornire una fotografia affidabile dei fenomeni sanitari rilevanti nella popolazione generale. Questo è stato particolarmente evidente durante la pandemia da COVID-19, quando il registro ha potuto svolgere un ruolo di "popolazione sentinella" sulla base dei gemelli iscritti, indipendentemente dal fatto che fossero in coppia oppure spaiati (7).

Le principali caratteristiche dei gemelli maggiorenni iscritti al registro sono mostrate in [Tabella 2](#) e [Figura 2](#).

Tabella 2 - Caratteristiche sociodemografiche dei gemelli maggiorenni arruolati nel Registro Nazionale Gemelli

Età all'arruolamento, media [Deviazione standard]	Gemelli maggiorenni 37,2 [17,7]	
	n.	%
Caratteristiche		
Genere		
Maschi	7.694	42,6
Femmine	10.370	57,4
Zigosità		
Monozigoti maschi	3.148	18,1
Dizigoti maschi	2.071	11,9
Dizigoti sesso diverso	4.479	25,8
Monozigoti femmine	4.841	27,8
Dizigoti femmine	2.842	16,4
Titolo di studio		
Nessuno	28	0,2
Scuola primaria	738	4,2
Scuola secondaria di primo grado	2.981	17,1
Scuola secondaria di secondo grado	10.420	59,6
Università lauree triennali e specialistiche, master, dottorati	3.311	18,9
Stato civile		
Celibe/nubile	9.978	59,1
Coniugato/a o convivente	5.897	34,9
Divorziato/a	615	3,7
Vedovo/a	389	2,3
Professione		
Professioni intellettuali, scientifiche e di elevata specializzazione	2.028	14,5
Professioni tecniche	1.344	9,6
Professioni esecutive nel lavoro d'ufficio	2.536	18,2
Professioni qualificate nelle attività commerciali e nei servizi	1.358	9,7
Artigiani, operai specializzati e agricoltori	1.170	8,4
Studenti specializzandi, dottorandi, tirocinanti, apprendisti	1.362	9,8
Casalinge/i e/o caregiver	816	5,9
Pensionati eccetto pensione per invalidità	1.874	13,5
Disoccupati o soggetti in cerca di prima occupazione	528	3,8
Altro	911	6,6

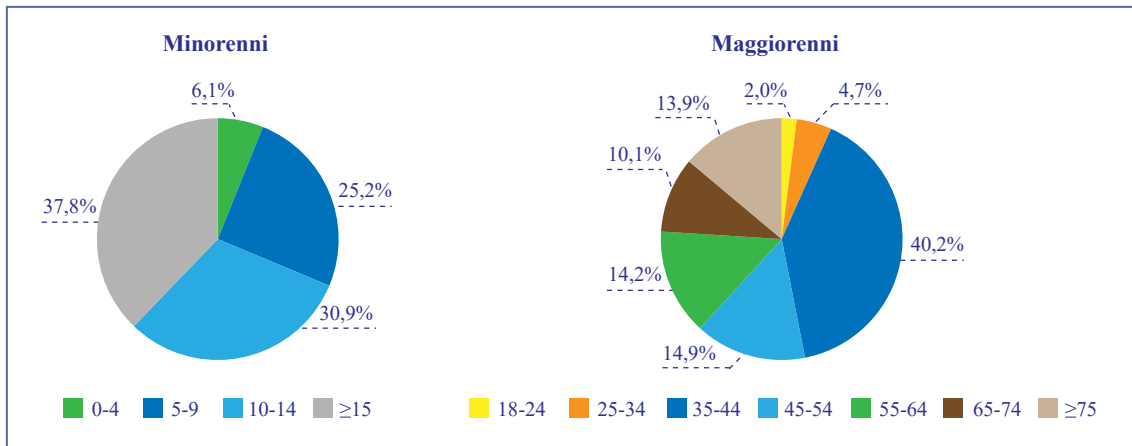


Figura 2 - Distribuzione per classi di età dei gemelli maggiorenni e minorenni. Registro Nazionale Gemelli

L'età media all'iscrizione è di 37 anni, con un ampio range (18-96 anni) che evidenzia come l'interesse a partecipare alle attività di ricerca del registro non abbia limiti di età. Nella **Figura 2** è riportata la distribuzione dell'età attuale dei gemelli arruolati nel registro. Come riscontrato in altri studi o registri fondati sull'adesione volontaria, gli iscritti sono più spesso donne e risultano più istruiti rispetto alla popolazione generale. Come indicato nella **Tabella 2**, il 59% dei partecipanti non è coniugato e, indipendentemente dall'età, si osserva una percentuale leggermente più elevata di persone celibi/nubili tra i gemelli MZ rispetto ai DZ (60,5% vs 57,6%, rispettivamente). Riguardo alla zigosità, la classificazione ottenuta tramite questionario è stata confrontata con quella riferita dai gemelli sulla base delle loro percezioni. Si osserva che la misclassificazione

è più frequente tra i gemelli MZ rispetto ai DZ dello stesso sesso; infatti, il 25% dei gemelli MZ si considera DZ, mentre solo il 4% dei gemelli DZ dello stesso sesso pensa di essere identico al co-gemello. Questo sembra suggerire una maggiore auto-percezione delle differenze intra coppia da parte dei gemelli MZ.

La **Figura 3** mostra la distribuzione geografica per provincia di residenza dei gemelli. Appare evidente come la distribuzione non sia uniforme, anche se gran parte delle Regioni italiane è rappresentata. Ciò è in accordo con la procedura di arruolamento, principalmente su invito dell' RNG dopo l'acquisizione dei dati dalle anagrafi comunali e in piccola parte su base volontaria.

I dati raccolti all'arruolamento confermano il forte legame tra i gemelli, con alcune differenze per zigosità. Infatti, il 34,2% dei gemelli (MZ=38%,

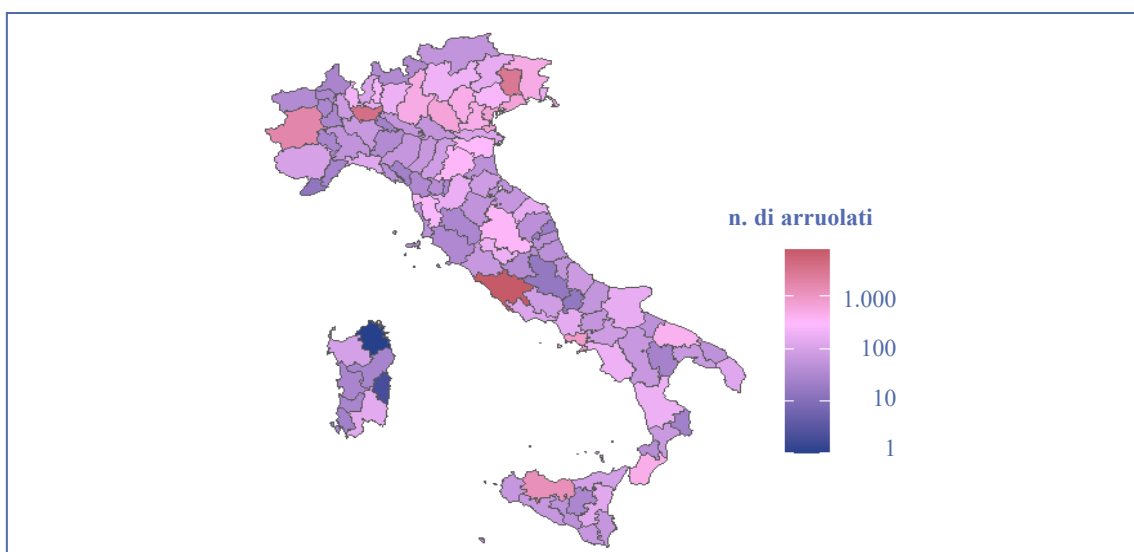


Figura 3 - Distribuzione dei gemelli maggiorenni e minorenni arruolati nel Registro Nazionale Gemelli per provincia di residenza (numeri assoluti)

DZ stesso sesso=36%, DZ sesso diverso=31%) tende a frequentarsi ogni settimana e il 26% (MZ=33%, DZ stesso sesso=22%, DZ sesso diverso=14%) tutti i giorni. Nella **Figura 4** sono invece mostrate le altezze delle coppie di gemelli MZ e DZ. In particolare, sull'asse delle ascisse è riportata l'altezza del gemello 1 e sull'asse delle ordinate quella del co-gemello (gemello 2). Appare evidente come la dispersione dei punti sia maggiore nelle coppie di gemelli DZ rispetto alle coppie MZ, e aumenti ulteriormente se l'analisi viene ristretta alle sole coppie DZ di sesso diverso.

In **Figura 4** sono, inoltre, riportate le correlazioni intra-coppia dell'altezza per zigosità, aggiustate per età e sesso. La correlazione è sensibilmente più alta nei MZ rispetto ai DZ e ciò fornisce una prima indicazione del ruolo rilevante del background genetico nell'espressione di questo tratto. I modelli di equazioni strutturali mostrano che la varianza dell'altezza è spiegata prevalentemente da fattori genetici (A=80%), mentre i fattori ambientali, sia familiari che individuali, svolgono un ruolo marginale (C=12%; E=8%).

Gemelli minorenni

Le informazioni relative ai gemelli minorenni vengono fornite dai genitori e quindi sono disponibili per entrambi i gemelli della coppia. Nella **Tabella 3** sono riportate le caratteristiche principali dei gemelli minorenni arruolati nell' RNG.

L'analisi dei dati raccolti all'arruolamento mostra che i genitori dei gemelli MZ tendono a evidenziare le differenze intra-coppia, considerando i propri figli gemelli come comuni fratelli (DZ) nel 30% dei casi. La misclassificazione, così come osservato tra i maggiorenni, sembra invece minore tra i DZ (7%). Come atteso, si osserva che l'errore da parte dei genitori diminuisce all'aumentare dell'età dei gemelli.

Nella **Figura 5** sono mostrate le altezze dei gemelli, le correlazioni intra-coppia e le componenti di varianza. Contrariamente al caso dei maggiorenni, si nota subito una minore dispersione della nuvola di punti per entrambe le categorie di gemelli DZ. Di conseguenza, il contributo dei geni all'espressione di questo tratto risulta molto più limitato (A=26%), mentre assumono rilievo i fattori ambientali di tipo familiare (C=71%).

Il confronto delle stime tra minorenni e maggiorenni mette in risalto come l'ereditabilità di un tratto (ovvero l'espressione dei fattori genetici sottostanti) possa aumentare all'aumentare dell'età, mentre i fattori familiari possano emergere soprattutto nei primi anni di vita.

Discussione e conclusioni

A oggi, l' RNG conta un numero molto elevato di adesioni e un'ampia copertura territoriale. In un'auspicabile visione di crescita progressiva, ciò lo predispone a configurarsi come potenziale

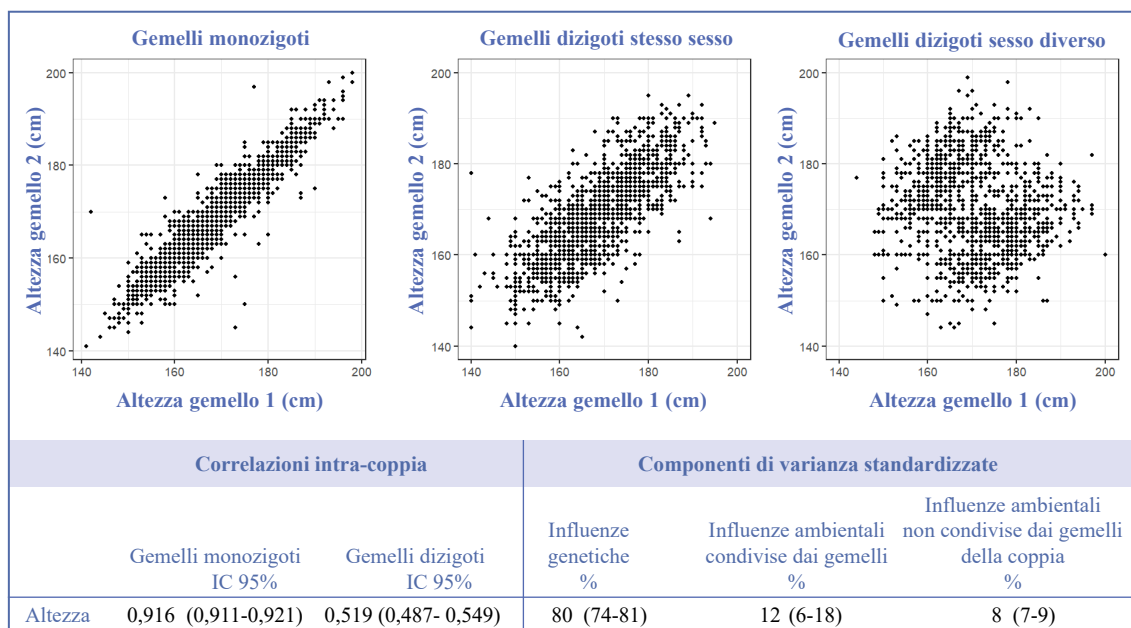
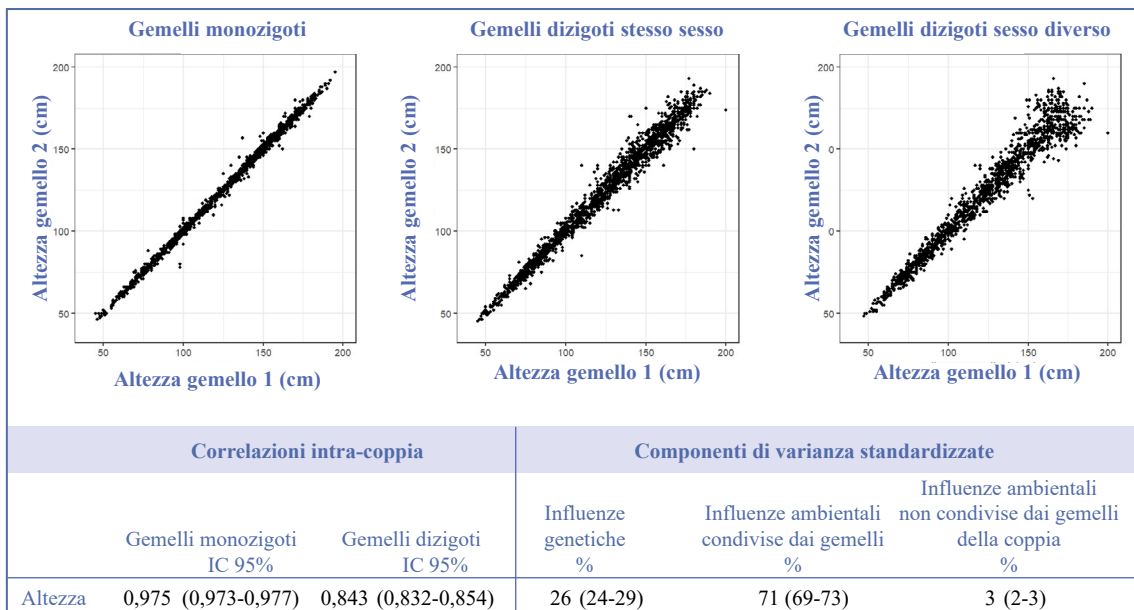


Figura 4 - Grafico a dispersione dell'altezza misurata in coppie di gemelli maggiorenni per zigosità. Correlazioni intra-coppia e componenti di varianza. Registro Nazionale Gemelli

Tabella 3 - Caratteristiche sociodemografiche dei gemelli minorenni e dei loro genitori arruolati nel Registro Nazionale Gemelli

Età all'arruolamento, media [Deviazione standard]	Gemello		Madre		Padre	
	7,8 [5,3]		41,1 [6,0]		43,6 [6,7]	
Caratteristiche	n.	%	n.	%	n.	%
Genere						
Maschi	6.176	50,3				
Femmine	6.113	49,7				
Zigosità						
Monozigoti	4.182	34,9				
Dizigoti stesso sesso	4.474	37,3				
Dizigoti sesso diverso	3.332	27,8				
Titolo di studio						
Nessuno			6	0,1	8	0,1
Scuola primaria			76	1,3	97	1,6
Scuola secondaria di primo grado			864	14,2	1.184	19,8
Scuola secondaria di secondo grado			2.834	46,6	2.768	46,1
Università lauree triennali e specialistiche, master, dottorati			2.297	37,8	1.944	32,4
Professione						
Professioni intellettuali, scientifiche e di elevata specializzazione			1.402	23,6	1.191	20,8
Professioni tecniche			501	8,5	746	13,0
Professioni esecutive nel lavoro d'ufficio			1.671	28,2	1.443	25,2
Professioni qualificate in attività commerciali e servizi			422	7,1	429	7,5
Artigiani, operai specializzati e agricoltori			227	3,8	958	16,7
Casalinghe/i e/o caregiver			1.244	21,0	3	0,1
Altro			459	7,8	956	16,7


Figura 5 - Grafico a dispersione dell'altezza misurata in coppie di gemelli minorenni per zigosità. Correlazioni intra-coppia e componenti di varianza. Registro Nazionale Gemelli

“popolazione sentinella” per il monitoraggio di numerosi outcome di salute e degli stili di vita a essi correlati. Si tratta di informazioni cruciali per aggiungere conoscenze all'evoluzione del quadro epidemiologico del Paese,

soprattutto sul versante delle malattie cronicodegenerative, e per valutare la diffusione di abitudini e stili di vita riconosciuti come fattori di rischio o protettivi per la progressione di molte patologie. I risultati di alcuni recenti studi

condotti dall' RNG confortano relativamente alla fattibilità di questo monitoraggio. Ad esempio, uno studio sul dolore cronico in gemelli adulti (8) ha mostrato una stima di prevalenza nei gemelli perfettamente sovrapponibile a quella nella popolazione generale italiana, rilevata negli stessi anni tramite una survey nazionale (9).

È importante sottolineare che, in tutte le attività di ricerca e di monitoraggio, l' RNG si impegna a coniugare i diritti e l' autonomia dei partecipanti con il valore degli avanzamenti conoscitivi, nell' ottica della ricerca per la sanità pubblica.

Nel corso degli anni, l' RNG ha avviato e consolidato molte collaborazioni nel panorama nazionale e internazionale. Tra queste, la collaborazione storica con il registro finlandese nell' ambito del progetto CODATwins (10), con il registro ungherese per lo studio dell' aterosclerosi e il benessere psicologico (11, 12), con l' Università degli Studi di Milano per lo studio dei tratti psicotici anche attraverso il *neuroimaging* (13, 14), con la Sigmund Freud University di Milano per lo studio di diversi tratti del comportamento in bambini e adolescenti (15, 16), e con la Fondazione ISAL per lo studio e la ricerca sul dolore cronico e i suoi correlati psicosociali (8, 9).

Con lo sviluppo incessante del data sharing nei progetti di ricerca epidemiologica e con gli strumenti a disposizione per la sicurezza e la protezione dei dati personali, l' RNG ha le prerogative per poter avviare proficue collaborazioni nazionali e internazionali. Le raccolte di campioni biologici e dei relativi dati di salute dei gemelli, anche di tipo prospettico o addirittura di life-course, costituiscono un' importante fonte di conoscenza per la ricerca epidemiologica, la cui valenza può essere ottimizzata attraverso la messa in comune dei dati all' interno di studi internazionali.

Citare come segue:

Fagnani C, Nisticò L, Toccaceli V, Brescianini S, Zijno M, Salemi M, D' Ippolito C, Ferri M, Cascavilla I, Del Re D, Alviti S, Gigantesco A, Medda E. Il Registro Nazionale Gemelli: una risorsa preziosa per la ricerca in sanità pubblica. *Boll Epidemiol Naz* 2024;5(1):23-32.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: nessuno.

Authorship: tutti gli autori hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questo studio nella forma sottomessa.

Riferimenti bibliografici

1. Stazi MA, Cotichini R, Patriarca V, Brescianini S, Fagnani C, D' Ippolito C, et al. The Italian Twin Project: from the personal identification number to a national twin registry. *Twin Res* 2002;5(5):382-6. doi: 10.1375/136905202320906138
2. Wainstock T, Yoles I, Sergienko R, Sheiner E. Twins vs singletons-Long-term health outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102(8):1000-6. doi: 10.1111/aogs.14579
3. Medda E, Toccaceli V, Fagnani C, Nisticò L, Brescianini S, Salemi M, et al. The Italian Twin Registry: An Update at 18 Years From Its Inception. *Twin Res Hum Genet* 2019;22(6):572-8. doi: 10.1017/thg.2019.75
4. Neale MC, Cardon LR (Ed.). *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1992.
5. McGue M, Osler M, Christensen K. Causal Inference and Observational Research: The Utility of Twins. *Perspect Psychol Sci* 2010;5(5):546-56. doi: 10.1177/1745691610383511
6. Culbert KM, Breedlove SM, Burt SA, Klump KL. Prenatal hormone exposure and risk for eating disorders: a comparison of opposite-sex and same-sex twins. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ;65(3):329-36. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.47
7. Medda E, Gigantesco A, Picardi A, Carluccio E, D' Ippolito C, Ferri M, et al. The Covid-19 pandemic in Italy: the impact on social life and mental health. *Riv Psichiatr* 2021;56(4):182-8. doi: 10.1708/3654.36345
8. Fagnani C, Toccaceli V, Tenti M, Medda E, Ferri M, Stazi MA, et al. An Italian Twin Study of Non-Cancer Chronic Pain as a Wide Phenotype and Its Intensity. *Medicina* 2022;58(11):1522. doi: 10.3390/medicina58111522
9. Toccaceli V, Francia N, Cascavilla I, Tenti M per il Gruppo di Lavoro Interistituzionale (ISS-ISTAT-ISAL) per lo studio e la ricerca sul dolore cronico (Ed.). *Dolore cronico in Italia e suoi correlati psicosociali dalla "Indagine europea sulla salute" (European Health Interview Survey) 2019*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023 (Rapporti ISTISAN 23/28).
10. Silventoinen K, Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Sugawara M, Tanaka M, et al. The CODATwins Project: The Current Status and Recent Findings of Collaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins. *Twin Res Hum Genet* 2019;22(6):800-8. doi: 10.1017/thg.2019.35
11. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Bogl LH, Medda E, Fagnani C, Nisticò L, et al. Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study. *Atherosclerosis* 2013;229(2):388-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.001
12. Medda E, Fagnani C, Alessandri G, Baracchini C, Hernyes A, Lucatelli P, et al. Association between personality profile and subclinical

- atherosclerosis: The role of genes and environment. *Int J Cardiol* 2020;316:236-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.034
13. Tassi E, Maggioni E, Mauri M, Fagnani C, Agarwal N, Bianchi AM, et al. Environmental effects on brain functional networks in a juvenile twin population. *Sci Rep* 2023;13(1):3921. doi:10.1038/s41598-023-30672-2
 14. Squarcina L, Fagnani C, Bellani M, Altamura CA, Brambilla P. Twin studies for the investigation of the relationships between genetic factors and brain abnormalities in bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25(6):515-20. doi:10.1017/S2045796016000615
 15. De Francesco S, Scaini S, Alessandri G, Medda E, Camoni L, Stazi MA, et al. Age-Related Variations of Genetic and Environmental Contributions to the Covariation of Fear, Distress and Externalizing Symptoms: A Twin Study in Childhood and Adolescence. *Child Psychiatry Hum Dev* 2024;55(5):1354-66. doi: 10.1007/s10578-023-01498-w
 16. Scaini S, Michelini G, De Francesco S, Fagnani C, Medda E, Stazi MA, et al. Adolescent pain, anxiety, and depressive problems: a twin study of their co-occurrence and the relationship to substance use. *Pain* 2022;163(3):e488-e494. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002400