

Datatilsynet
Postboks 8177 Dep
0034 Oslo

REK III

08.06.2000

Deres ref.

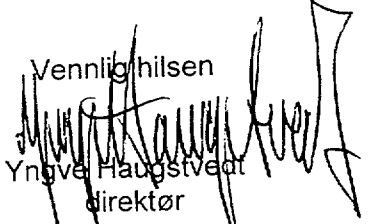
Vår ref.
00/1236/RS/en

ORIENTERING OM PROSJEKTET: "STUDY OF GENES RELATED TO HOMOCYSTEINE IN THE COGNITIVE SUB-SET OF HUSK"

Det vises til vedlagte brev (vedlegg 1) fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Helseregion vest (REK III) datert 09.05.00 samt den underliggende søknad med prosjektbeskrivelse (vedlegg 2,3). Som det fremgår ble prosjektet tilrådd av REK III.

Prosjektet er et delstudium under delprosjektet "Kognitiv funksjon i HUSK. Et delprosjekt om hukommelse og minne i Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99". Det skal blant annet analyseres to gener av betydning for folat / homocystein metabolismen; til det trengs det 0,2 ml fullblod. Forskergruppen mener at disse analysene av gener som har betydning for omsetning av B-vitaminer i kroppen faller inn under konsesjonene som Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99 (HUSK) har fra Datatilsynet. Statens helseundersøkelser (SHUS) er konsesjonshaver. SHUS er av samme oppfatning. I den forbindelse vises til den generelle samtykkeerklæring (vedlegg 4), informasjonsskriv (vedlegg 5) og samtykke til å delta i intervjuet av hukommelse og minne (vedlegg 6).

Til orientering nevnes at prosjektet planlegges igangsatt 01.07.2000.

Vennlig hilsen

Yngve Haugstvedt
direktør

Randi Selmer
Randi Selmer
forskningssjef

Vedlegg: 5
Kopi: Grethe Tell

Besøk:
Storgata 33 A
Varelevering:
Storgata 33 D
Innkjøpsl Bernt Ankersgt.

Postadresse:
Postboks 8155 Dep
0033 OSLO
Norway

Telefon:
22 24 21 00
Tel. international:
+ 47 22 24 21 00

Telefaks:
22 24 21 01
Fax international:
+ 47 22 24 21 01

Bankgiro:
0826.05.64219
E-post:
shus@online.no

UNIVERSITETET I BERGEN

Det medisinske fakultet

Harald Hårfagresgt. 1, 5020 BERGEN

Tlf: 55 58 20 84/86

Fax: 55 58 96 82

E-post: Rek-3@uib.no



UNIVERSITY OF BERGEN

Faculty of Medicine

Harald Hårfagresgt. 1, N-5020 BERGEN

Ph. +47 55 58 20 84/86

Fax: +47 55 58 96 82

E-mail: Rek-3@uib.no

<http://www.etikkom.no/NEM/REK/rek.htm>

*Regional komité for
medisinsk forskningsetikk
Helseregion Vest (REK III)*

Bergen, 09.05.00

Jnr. 208/00-32.98

Professor Grethe S. Tell
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Armauer Hansens Hus
5021 BERGEN

Ad prosjekt: Kognitiv funksjon i HUSK. Et delprosjekt om hukommelse og minne i Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99.

Det vises til Deres brev datert 14.04.00 der det bes om etisk klarering for analyse av blodprøvene for gener som koder for Apolipoprotein E og folat hydrolase.

REK III v/leder har behandlet saken på fullmakt og en har ingen innvendinger.

Tidligere klarering opprettholdes.

Vennlig hilsen

Olav Dahl
leder

Arne Salbu
sekretær



14. april 2000

Regional komité for medisinsk forskningsetikk
Helseregion III
Det medisinske fakultet, Sekretariat

Ad. prosjekt: Kognitiv funksjon i HUSK. Et delprosjekt om hukommelse og minne i Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99 (HUSK).
Jnr. 88/98 – 32.98

Se også Jnr. 341/97-74.97: Oppfølging av Homocysteinkohorten 1992-93. Delprosjekt under Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99 (HUSK).

Vi viser til tidligere klarering av dette prosjektet, og ber nå om vurdering av to nye analyser av de lagrede blodprøvene. Deltakerne i dette prosjektet har signert to samtykkeerklæringer. Den første (vedlegg 1) er det generelle samtykket i HUSK, der det står bl.a.: "Jeg samtykker i at blodprøve oppbevares. All bruk av denne vil bare skje etter godkjenning fra Datatilsynet og Den regionale komite for medisinsk forskningsetikk". I samtykkeerklæringen vises det også til HUSK INFO (vedlegg 2) der homocysteinundersøkelsen (74.97) er beskrevet. Her står bl.a.: "(Studien) tar sikte på å studere sammenhenger mellom kosthold, B-vitaminstatus og faktorer som påvirker homocysteinnivået, samt å kartlegge faktorer av betydning for endringer av homocystein. Videre vil variasjoner for gener som har betydning for omsetning av B-vitaminer i kroppen bestemmes. Blodprøven som lagres vil senere kunne undersøkes for andre faktorer knyttet til kroppens omsetning av B-vitaminer." Det andre informasjonsskrivet/samtykkeerklæringen angående intervjuet om hukommelse og minne (kognitiv funksjon) er også vedlagt til informasjon (vedlegg 3).

På denne bakgrunn søkes det om å analysere blodprøvene for gener som koder for Apolipoprotein E og folat hydrolase (se vedlegg 4, protokoll). $\epsilon 4$ allelen av apoE er en risikofaktor både for hjerte-karsykdom og Alzheimer's sykdom mens $\epsilon 2$ allelen reduserer risikoen for Alzheimer. Det foreligger også studier som tyder på komplekse interaksjoner mellom risikofaktorer for hjerte-karsykdom og kognitiv funksjon. Den foreslåtte studien vil derfor kunne gi svar på spørsmålene om apo E $\epsilon 4$ er assosiert med lavt kognitive score, om serum folat og homocystein påvirkes av apoE genotype, om effekten av homocystein på kognitiv funksjon er uavhengig av apoE alleler, og om noen av de andre risikofaktorene som måles i HUSK påvirker sammenhengen mellom apoE allelen og kognitiv funksjon. Analysene av genet for folat hydrolase vil kunne gi svar på spørsmålene om hvor hyppig en spesiell mutasjon i dette genet forekommer i en generell populasjon, om mutasjonen er forbundet med lavt blodfolat og dermed økt homocysteinnivå, og om der er noen sammenhenger mellom mutasjonen og kognitiv funksjon, og i tilfelle om der er noen interaksjoner mellom mutasjonen og apo E og andre risikofaktorer for hjerte-og karsykdom.

Ingen resultater av blodprøveanalysene vil knyttes til navn eller personnummer, og ingen resultater vil føres tilbake til deltakerne. Søknad til Datatilsynet vil kun bli sendt etter at positivt svar fra Etisk komite foreligger.

Med vennlig hilsen



Grethe S. Tell
Professor

Vedlegg

PROPOSED STUDY OF GENES RELATED TO HOMOCYSTEINE IN THE COGNITIVE SUB-SET OF HUSK

Grethe S. Tell, University of Bergen, A. David Smith, OPTIMA, Department of Pharmacology, University of Oxford

A sub-set of the HUSK cohort has been assessed in Bergen by a simple cognitive screen in order to investigate the relationship of cardiovascular risk factors, in particular homocysteine, to cognitive scores. The value of this study would be greatly enhanced if it was possible to analyse the cohort for allelic variants of two genes related to cardiovascular risk and to serum folate and homocysteine levels.

Apolipoprotein E

The $\epsilon 4$ allele of apoE is a well established risk factor both for cardiovascular disease and for Alzheimer's disease (AD). For AD it has been shown that the $\epsilon 4$ allele increases the risk, while the $\epsilon 2$ allele decreases the risk. Several other cardiovascular risk factors have recently also been found to be associated with AD and with cognitive decline and these interact in complex ways with apoE alleles. Thus, smoking increases the risk of AD only in subjects without the apoE $\epsilon 4$ allele,[1] while atherosclerosis is associated with cognitive decline both in subjects who have and in those who do not have apoE $\epsilon 4$. [2,3] The insulin resistance syndrome[4] and diabetes[3] increase the risk of AD only in those without apoE $\epsilon 4$. Cerebrovascular disease, itself a risk factor for cognitive decline, interacts synergistically with apoE $\epsilon 4$. [5] In OPTIMA's study on confirmed AD, the effect of homocysteine and of folate appeared to be independent of that of apoE $\epsilon 4$, but the numbers involved were relatively small. [6] However, in another study [7] a higher serum folate level was found in subjects with the apoE $\epsilon 4$ allele than in those without this allele. It is thus possible that a person's apoE status could influence their folate and homocysteine levels. It is important to clarify this question in a large cohort of subjects whose folate and homocysteine levels are known.

The HUSK cohort offers an excellent opportunity to look at the following questions:

1. Is apoE $\epsilon 4$ associated with low cognitive scores in this community population?
2. Are serum folate and homocysteine levels influenced by the apoE genotype?
3. Is the effect of homocysteine on cognitive scores independent of apoE alleles? If not, what is the nature of the interaction?
4. Do any of the other cardiovascular risk factors measured in HUSK interact with apoE alleles to modify its effect on cognition?

Intestinal folylpoly- γ -glutamate carboxypeptidase (folate hydrolase)

The level of folate in the blood and, consequently that of homocysteine, can be influenced by the absorption of folate in the intestine. Folate in foods is present as polyglutamate forms and has to be hydrolysed by a brush border enzyme, folate hydrolase, to the monoglutamate form prior to absorption. [8] A reduction in the activity of intestinal folate hydrolase might therefore affect blood folate and total homocysteine levels. Charles Halsted and co-workers at the University of California,

Davis, USA have identified a mutation in the gene for human folate hydrolase that is associated with a 56% reduction in enzymic activity. Analysis of this mutation in OPTIMA's cohort of subjects showed that it occurred in 10% of a mixed population of 180 Caucasian subjects (patients with AD and their aged-matched controls) and that it was significantly associated with low folate and elevated homocysteine levels in the blood.[9] The study did not have the power to establish whether or not the mutation is associated with AD. An isotyping system has been developed in UC Davis for identifying individuals that carry the mutation and so may be at increased risk for folate deficiency and of hyperhomocysteinemia.

The HUSK cohort offers an excellent opportunity to look at the following questions:

1. How frequent is this mutation in a larger population?
2. Is the mutation associated with low blood folate levels and with elevated homocysteine in this population?
3. Is there any relationship between the mutation and the cognitive scores and, if so, does it interact with apoE ϵ 4 and with other cardiovascular risk factors?

Requirements for these studies:

We would need sufficient whole blood from each subject to isolate the DNA for both genotyping studies. We suggest a minimum of 0.2 ml. Genotyping for apoE would be done in Oxford, that for folate hydrolase in UC Davis.

References

1. Ott, A., Slioter, A.J.C., Hofman, A., vanHarskamp, F., Witteman, J.C.M., VanBroeckhoven, C., vanDuijn, C.M. & Breteler, M.M.B. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 351, 1840-1843 (1998).
2. Slioter, A.J.C., vanDuijn, C.M., Bots, M.L., Ott, A., Breteler, M.B., DeVoecht, J., Wehnert, A., deKnijff, P., Havekes, L.M., Grobbee, D.E., VanBroeckhoven, C. & Hofman, A. Apolipoprotein E genotype, atherosclerosis, and cognitive decline: the Rotterdam study. *J Neural Transmission Suppl*, 17-29 (1998).
3. Haan, M.N., Shemanski, L., Jagust, W.J., Manolio, T.A. & Kuller, L. The role of APOE epsilon 4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *J Am Med Assn* 282, 40-46 (1999).
4. Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E.L., Vanhanen, M., Hanninen, T., Kervinen, K., Kesaniemi, Y.A., Riekkinen, P.J. & Laakso, M. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *Br Med J* 315, 1045-1049 (1997).
5. Kalmijn, S., Feskens, E.J.M., Launer, L.J. & Kromhout, D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein ϵ 4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 27, 2230-2235 (1996).
6. Clarke, R., Smith, A.D., Jobst, K.A., Refsum, H., Sutton, L. & Ueland, P.M. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55, 1449-55 (1998).
7. Regland, B., Blennow, K., Gergard, T., KochSchmidt, A.C. & Gottfries, C.G. The role of the polymorphic genes apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the development of dementia of the Alzheimer type. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 245-251 (1999).
8. Halsted, C.H., Reisenauer, A.M., Romero, J.J., Cantor, D.S. & Ruebner, B. Jejunal perfusion of simple and conjugated folates in celiac sprue. *J Clin Invest* 59, 933-940 (1977).
9. Devlin, A., Halsted, C.H., Ling, E., Peerson, J., Fernando, S., Clarke, R. & Smith, A.D. Human intestinal glutamate carboxypeptidase II and a mutation associated with low serum folate and hyperhomocysteinemia. *Nature Med.* (submitted for publication) (2000).

HORDALANDSUNDERSØKELSEN '97 - '99 (HUSK)

SAMTYKKEERKLÆRING

I brosjyren "HUSK" er jeg orientert om Hordalands-undersøkelsens formål. Jeg har også sett informasjonsskrivet "HUSK INFO" som bl.a. omtaler delprosjekter, og er kjent med at undersøkelsen består av spørreskjema, blodprøve og måling av blodtrykk, høyde, vekt, liv- og hoftevidde.

Jeg er kjent med at opplysninger om meg blir behandlet strengt fortrolig og at undersøkelsen er vurdert og tilrådd av Den regionale komité for medisinsk forskningsetikk og godkjent av Datatilsynet. Det er ikke satt noen spesiell tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene kan lagres, men jeg er klar over at jeg på hvilket som helst tidspunkt kan trekke meg fra undersøkelsen og kan reservere meg mot bruk av opplysninger om meg.

1. Jeg samtykker i at resultater fra blodprøven og andre deler av undersøkelsen, samt resultater fra eventuelle spesialundersøkelser, blir sendt til den legen jeg har oppgitt på spørreskjemaet.
2. Dersom jeg ikke har oppgitt navn på lege, eller legen min ikke deltar i undersøkelsen, samtykker jeg i at mine resultater sendes til kommunelege I.
3. Jeg samtykker i at jeg kan få tilbud om spesialundersøkelser, og at jeg kan bli kontaktet av en lege med tanke på tilbud om behandling eller for å forebygge sykdom.
4. Jeg samtykker i at mine resultater kan brukes til medisinsk forskning, eventuelt ved å sammenholde opplysninger om meg med opplysninger fra andre helse-, trygde- og sykdomsregistre, eller med mine resultater fra tidligere helseundersøkelser i Hordaland. Når disse opplysningene sammenholdes, vil mitt navn og personnummer ikke bli tatt med.
5. Jeg samtykker i at blodprøve oppbevares. All bruk av denne vil bare skje etter godkjenning fra Datatilsynet og Den regional komité for medisinsk forskningsetikk.

Vennligst stryk det/de avsnitt du reserverer deg mot.

.....
Sted og dato

.....
Underskrift

HUSK INFO

for fødselsårene 1925, 26, 27 og 1950, 51

Takk for at du deltok i den forrige Hordalandsundersøkelsen i 1992/93, og at du nå deltar i den nye Helseundersøkelsen i Hordaland, som har fått navnet HUSK. Den forrige undersøkelsen fikk frem mye verdifull informasjon, og satte for alvor Bergen og Hordaland på verdenskartet for forskning rundt kroniske sykdommer. Spesielt viktig var målingen av en ny risikofaktor for hjertekarsykdom: homocystein i blodet (se nedenfor).

Første fase av HUSK er den undersøkelsen du nå får tilbud om å delta i. Andre fase består i oppfølging av enkelte utvalg både på kort og lang sikt. Det er ikke satt noen spesiell tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene kan lagres. Dette er fordi det i fremtiden kan komme ny informasjon som gjør at en vil belyse andre sider av helse og sykdom enn det som er kjent i dag. Fremtidig kobling til andre helseregistre vil kun skje etter godkjenning fra Datatilsynet, og slik at ingen opplysninger kan føres tilbake til den enkelte. Opplysningene fra de ulike delene av undersøkelsen vil kunne bli sammenstilt med hverandre, f.eks. vil en kunne se om de som har god sosial støtte har lavere blodtrykk eller blodkolesterol enn de med mindre god sosial støtte, eller om personer som har vært eller er i bestemte yrker er mer utsatt for eksem enn personer i andre yrker.

Ansvarlige for undersøkelsen - Styringsorganer

En styringsgruppe bestående av representanter for Statens Helseundersøkelser, HEMIL-senteret og Institutt for Samfunnsmedisinske fag ved Universitetet i Bergen er ansvarlig for HUSK. Fylkeslegen i Hordaland er observatør til denne gruppen. Koordineringen og den daglige styringen av prosjektet foregår fra Seksjon for forebyggende medisin, Universitetet i Bergen.

Økonomisk støtte

Til administrasjon og gjennomføring av delprosjekter er vi tildelt midler fra Norges forskningsråd, Sosial- og helsedepartementet, Kommunal- og arbeidsdepartementet, Det medisinske fakultet ved Universitetet i Bergen, L. Meltzers høyskolefond, Rådet for psykisk helse, Den Norske Kreftforening og Norsk osteoporoseforening. Vi er også tildelt støtte fra NHOs Arbeidsmiljøfond, Kavlifondet, Dr. Trygve Gythfeldt og frues forskningsfond, Røde fjær-aksjonen og farmasøytisk industri. Vi takker alle våre bidragsytere.

DELPROSJEKTER

- Homocystein i blodet er en ny risikofaktor for hjerte- og karsykdom. Den forrige undersøkelsen i 1992/93 gav oss verdifulle resultater. Blant annet ble det vist at noen forhold som kan føre til høyt homocysteinnivå i blodet er røyking, høyt kaffeinntak, lite mosjon og lavt inntak av frukt og grønnsaker. Andre studier tyder på at homocystein kan være en like viktig faktor som kolesterol med hensyn til risiko for hjerte- og karsykdom.

husk

Helseundersøkelsen i Hordaland '97-'99

* Du inviteres nå til en ny homocystein-undersøkelse. Denne tar sikte på å studere sammenhenger mellom kosthold, B-vitaminstatus og faktorer som påvirker homocysteinnivået, samt å kartlegge faktorer av betydning for endringer av homocystein. Videre vil variasjoner for gener som har betydning for omsetningen av B-vitaminer i kroppen bestemmes. Disse genene er ikke årsak til sykdom, men de kan sannsynligvis bidra til å forklare hvorfor forskjellige mennesker har ulikt behov for B-vitaminer. Disse analysene vil være av stor verdi fordi vi kan da finne ut om noen mennesker kan ha særlig nytte av et B-vitaminrikt kosthold, eller tilskudd av B-vitaminer. Blodprøven som lagres vil senere kunne undersøkes for andre faktorer knyttet til kroppens omsetning av B-vitaminer. For å måle kostens innhold av B-vitaminer og andre faktorer, ber vi deg om å fylle ut et spørreskjema om dine kostvaner, samt et skjema som bl.a. omhandler eventuell sykdom siden forrige undersøkelse. Personer med sterkt forhøyet homocystein og tegn på alvorlig mangel på B-vitaminene folat eller B-12, vil få tilbud om etterundersøkelse. For de fleste deltakerne vil det ikke være noen unormale funn, og det vil ikke bli gitt tilbakemelding.

- * **Muskel-skjelett sykdommer.** Dere vil også få et tilbud om målinger av benmineralitet som mål på osteoporose (benskjørhet). Osteoporose er en tilstand som rammer svært mange kvinner etter som de blir eldre, og også en del menn. Den alvorligste følgen av osteoporose er benbrudd. I dette prosjektet vil sammenhengen mellom mengde mineraler i skjelettet og andre faktorer som påvirker osteoporose belyses blant annet vil kroppssammensetningen, som prosent fett, måles. Målingene vil foregå på Haukeland sykehus og er helt ufarlige.
- * Det vil også gjøres en studie på forekomsten av **Sjögrens syndrom**, som er en reumatisk lidelse, med kartlegging av forskjellige faktorer betydning for denne tilstanden.
- * **Hukommelse og minne.** Dette prosjektet gjelder kun for de som er født i 1925-27. Mye tyder på at homocystein og B-vitaminer i kosten kan ha betydning for hukommelse og minne etter som vi blir eldre. Gjennom et intervju med en sykepleier/hjelpepleier vil deltakernes hukommelse, minne, orienteringsevne og forståelsesevne bli belyst.
- * **Lungefunksjonstest (spirometri).** Her vil deltakernes lungekapasitet bli målt ved en pusteprøve, og forekomsten av astma vil bli kartlagt.
- * **Arbeidsrelaterte plager i Hordaland.** Som følge av liten kunnskap om arbeidsrelaterte plager i Norge tas ofte avgjørelser m.h.t. forebyggende tiltak på tildels manglende grunnlag. Dette prosjektet vil bl.a. undersøke forekomsten av yrkesrelatert hjertekarsykdom, muskel-skjelettplager, vibrasjonsskader, håndeksem og forplantning.
- * **Subjektiv helse, livskvalitet og søvn** skal kartlegge forekomst av og sammenheng mellom helseplager og livskvalitet, som for eksempel søvnplager.
- * **Sosiale prosesser.** Her vil man forsøke å identifisere hvilke sosiale prosesser som påvirker helsen. Angst og depresjon vil også bli belyst.
- * **Hemokromatose** er en arvelig stoffskiftesykdom som fører til jernoverskudd som kan gi organskade og sykdom. Undersøkelsen tar sikte på å kartlegge forekomst, og dernest å identifisere behandlingstrengende personer for videre oppfølging.

husk

Til deltakere i Helseundersøkelsen i Hordaland, født 1925-27.

Takk for at du har tatt deg tid til å komme til Helseundersøkelsen i Hordaland, HUSK. Dette er en forespørsel om å delta i et intervju før du går. Intervjuet omhandler hukommelse og minne, og tar ca. 20-25 minutter.

Hensikten med intervjuet er å forbedre vår forståelse av faktorer som kan påvirke hukommelsen ettersom vi blir eldre. Noen av de andre faktorene som belyses i HUSK kan ha betydning for hukommelse og minne. Dette er blant annet en faktor i blodet som kalles homocystein, og som ble målt i hovedundersøkelsen. Homocystein påvirkes blant annet av mengden B-vitaminer i kosten, der et lavt inntak kan føre til forhøyede verdier. Resultatene av studien kan derfor bidra til å belyse faktorer som har sammenheng med hukommelsen ettersom vi blir eldre.

Dersom du vil delta, blir intervjuet utført av en sykepleier/hjelpepleier og omfatter hukommelse, orienteringsevne, forståelsesevne, språkevne og praktiske evner. Du vil blant annet bli bedt om å huske noen ord, stave baklengs og om å legge et puslespill. Dersom sykepleieren etter intervjuet mener at du trenger oppfølging hos lege, vil du bli tilbudt dette om du ønsker.

Deltakelsen er helt frivillig. Dersom du ikke ønsker å delta har det ingen betydning for din deltakelse i andre deler av HUSK. Hvis du ønsker å delta takker vi deg for det, og ber deg om å signere dette samtykket.

Jeg samtykker i å delta i intervjuet om hukommelse og minne.

.....
Signatur

.....
Dato