

Förtida död – effekt av genetik och levnadsvanor kartlagda

Den relativa inverkan av arv och miljö på mänskligt liv är en av vår tids klassiska dualismer. Tendensen att dikotomisera, att se tillvaron i dualismer, tillskrivs ofta Platon eller Descartes, som om det vore ett utpräglat västerländskt fenomen. Men det räcker att snegla mot östasiatiska traditioner, eller den gamla persiska manikeismen, för att börja undra om inte benägenheten att tänka dualistiskt rentav är latent i människan. Och så är vi tillbaka där vi började: arv eller miljö?

Eftersom den inbördes betydelsen av dessa faktorer på livet tycks så svår att reda ut har det väckt stort intresse att en grupp forskare nu gjort en ansats att åtminstone förstå deras relativa inflytande på döden.

I en longitudinell studie med data från drygt 350 000 personer i UK Biobank har man undersökt hur genetiska riskfaktorer respektive levnadsvanor påverkar dödligheten under en medianuppföljningstid på 13 år [1]. Den ärftliga komponenten av livslängden har i tidigare undersökningar, baserade på familjeträd, uppskattats till 16 procent [2]. Därutöver är det ytterst väl belagt att ohälsosamma vanor påverkar livslängden [3]. Den nyligen publicerade studien går ett steg längre genom att undersöka de kombinerade effekterna av genetik och livsstil på risken för förtida död i en och samma kohort.

I efterdyningarna av de stora kartläggningarna av genvarianter, och de begränsade effekter som de oftast visat sig ha, är en ny trend att bygga samman många varianter till genetiska riskpoäng. Metoden



Anders Rosengren, professor, molekylär medicin, Göteborgs universitet
• anders.rosengren@gu.se

är enkel: ett antal genvarianter viktas baserat på deras enskilda effekt på en sjukdom, eller i detta fall förtida död, och summeras. Men metodens enkelhet är också dess svaghet, eftersom den bortser från synergieffekter och genvarianternas (ofta okända) mekanismer.

I denna studie beräknades en genetisk riskpoäng med 19 varianter som har kopplats till livslängd. Deltagarna fördelades sedan i en genetisk högriskgrupp (övre kvartilen av riskpoäng), en lågriskgrupp (nedre kvartilen) och en intermediärgrupp.

Parallellt undersöktes deras levnadsvanor. Deltagarna kategoriserades i en grupp med ohälsosamma vanor (nedre kvartilen), en grupp med hälsosam livsstil (övre kvartilen) och en intermediärgrupp. I gruppen med ohälsosamma vanor fanns fler personer som var rökare, sov mindre än 7 timmar per natt, hade BMI över 30 kg/m² och överkonsumerade alkohol. Gruppen hade också fler personer som inte nådde officiella rekommendationer om fysisk aktivitet, som åt fisk färre än två dagar per vecka och vars intag av frukt, grönsaker och fullkorn var begränsat till färre än två tillfällen dagligen. Rökning hade det största relativa inflytandet på risken för förtida död, följt av fysisk aktivitet, mat, sömn, alkohol och BMI.

En svaghet är att levnadsvanorna undersöktes genom självskattning, vilket ökar risken för medveten eller omedveten felrapportering. Då analysen baserades på relativ fördelning kommer de med mest ohälsosamma vanor sannolikt ändå till stor del att återfinnas i den nedre kvartilen.

Hur stort var då inflytandet av genetik respektive levnadsvanor på dödligheten? En direkt jämförelse visade 21 procent fler dödsfall i den genetiska högriskgruppen än i lågriskgruppen. Motsvarande jämförelse mellan livsstilsgrupperna visade att risken att dö under uppföljningstiden var 78 procent högre hos dem med mest ogynnsamma vanor jämfört med personer med en hälsosam livsstil.

Den kanske mest intressanta jämförelsen av den kombinerade effekten av genetik och levnadsvanor pekar ännu tydligare på den starka betydelsen av lev-

nadsvanor. I gruppen med hög genetisk risk förekom 54 procent färre dödsfall bland dem som hade en hälsosam livsstil än bland dem som hade ogynnsamma vanor. Levnadsvanor har med andra ord en påtaglig inverkan på förtida död även hos personer med hög genetisk risk.

Vad betyder detta i levnadsår? Enligt studien har en 40-åring med hög genetisk risk i genomsnitt cirka 1,5 år lägre förväntad livslängd än en jämnårig person med låg genetisk risk. Samtidigt är skillnaden

»Levnadsvanor har med andra ord en påtaglig inverkan på förtida död även hos personer med hög genetisk risk.«

i förväntad livslängd mellan dem med hälsosam respektive ogynnsam livsstil drygt 5 år, oavsett genetisk bakgrund. Det innebär att en person med låg genetisk risk och hälsosam livsstil i genomsnitt har 7 år högre förväntad livslängd jämfört med en person med hög genetisk risk och ogynnsamma vanor.

Förbluffande undagömt, i en supplementär tabell, finns intressanta data om skillnaderna mellan kvinnor och män. I den genetiska högriskgruppen är effekten av en hälsosam livsstil ungefär lika stor hos båda könen, men i den genetiska lågriskgruppen har män med ogynnsam livsstil 93 procent högre dödlighet än män med hälsosamma vanor, medan motsvarande skillnad för kvinnor endast är 64 procent. Huruvida detta beror på biologiska eller socioekonomiska faktorer eller helt enkelt på att skillnaden i levnadsvanor mellan gruppen av män med mest ogynnsamma respektive mest hälsosamma vanor är större än mellan motsvarande grupper av kvinnor bör undersökas i framtida studier.

Forskarna lyfter inte heller fram de intermediära grupperna i sin diskussion, men tabelldata visar att skillnaden i effekt av levnadsvanor på förtida död är störst mellan gruppen med mest ogynnsamma vanor och intermediärgruppen. Det är i

HUVUDBUDSKAP

- För första gången har de kombinerade effekterna av genetik och levnadsvanor på förtida död studerats.
- Personer med hög genetisk risk för förtida död har 21 procent ökad dödlighet under 13 års uppföljning.
- Ohälsosamma vanor ger 77 procent ökad risk för förtida död.
- Hälsosamma vanor ökar livslängden med i genomsnitt fem år, oavsett genetisk risk.



Foto: Mospix

Hälsosamma levnadsvanor spelar roll – oavsett genetisk risk.

linje med tidigare studier, som bland annat visat att effekten av motion är starkast hos dem som går från att vara fysiskt inaktiva till att börja röra sig [4]. Mitt eget favoritexempel till patienter som har svårt att komma i gång är en studie som undersökte effekten av 15 minuters ökad rörelse per dag under en åttaårsperiod hos fysiskt inaktiva personer. En kvarts motion per dag under 8 år motsvarar 30 dagar, vilket resulterade i 3 års ökad livslängd [5]. Det torde vara svårt att hitta en investering med bättre avkastning.

För att jämföra med svenska förhållanden kan det vara av intresse att se på en studie i *New England Journal of Medicine*, baserad på bland annat den svenska »Malmö kost cancer-kohorten«, som visserligen inte undersökte förtida död utan effekten av genetik och livsstil på hjärt-kärlsjukdom [6]. Den visade att effekten av levnadsvanor på risken för hjärt-kärlhändelser var lika stor (hazardkvot 1,77 hos dem med ogynnsamma vanor) oavsett genetisk risk, vilket stämmer väl överens med resultaten i UK Biobank-studien. Det är värt att notera att BMI hade en betydande effekt på risken för kardiovaskulära händelser i »Malmö kost cancer-kohorten« - avsevärt större än både kost och motion - me-

»Ur biologisk synpunkt är det därför svårt att dela upp genetik och livsstil som två oberoende komponenter på det sätt som ofta görs.«

dan obesitas endast hade ringa inflytande på risken för förtida död i UK Biobank-studien.

Det har länge diskuterats om effekten av goda levnadsvanor har olika genomslag beroende på genetisk risk. För att belysa frågan gjorde författarna en interaktionsanalys, som testar om det finns multiplikativa eller enbart additiva effekter av gener och livsstil. P-värdet för interaktionstermen var 0,1, vilket talar för att livsstilens inverkan på förtida död inte skiljer sig mellan de genetiska riskgrupperna. Det innebär faktiskt också att den konklusion som förts fram i artikeln, och den omfattande medierapporteringen av resultaten att en hälsosam livsstil dämpar en hög genetisk risk, inte är helt adekvat utan behöver nyanseras. En mer fullständig konklusion är att hälsosamma levnadsvanor ger ökad livslängd (i medeltal 5 år) även hos personer med hög genetisk risk. Däremot upphäver levnadsvanorna inte genetikens inverkan. Skillnaden mellan en person med hälsosam livsstil och hög genetisk risk och en person med hälsosam livsstil och låg genetisk risk är fortfarande i genomsnitt 1,5 år.

Den uteblivna interaktionen kan också vara ett tecken på studiens snävhets och bristande precision. Studien utgick från 19 genvarianter som starkast kopplats till förtida död, men speglar endast ett fragment av det genetiska nätverket. Det finns en rad kända interaktioner mellan gener och livsstil. Bland de mest framträdande är obesitasgenen FTO, vars inflytande har visats minska av fysisk träning [7]. En studie i *Nature Genetics* från 2022 visade också att flera genvarianter är kopplade till hur fysiskt aktiva människor är [8]. Mekanismerna är oklara, men att varianterna finns i gener som styr hjärnans motorcentrum och belöningssystem talar för att genetik på sätt som vi ännu inte förstår kan påverka människors motivation och reaktion på träning och att mer personanpassade livsstilsinterventioner, som också beaktar genetik, kan behövas. På omvänt sätt visar allt fler studier hur människors levnadsvanor genom epigenetiska mekanismer påverkar uttrycket av gener [9]. Ur biologisk synpunkt är det därför svårt att dela upp genetik och livsstil som två oberoende komponenter på det sätt som ofta görs. Genetiken modifierar våra vanor och våra vanor påverkar våra geners uttryck.

Trots studiens begränsningar är dess budskap ändå hoppfullt och öppnar faktiskt för en möjlighet att delvis överbrygga dualismen arv-miljö: att förändra sina levnadsvanor spelar roll oavsett genetisk risk. Möjligen kan det tyckas förvånande att skillnaden i genomsnittlig livslängd mellan dem med ogynnsam och hälsosam

»Det är förmodligen där, i befrämjandet av hälsosamma vanor, som den moderna medicinens största utmaning och mest utnyttjade potential finns.«

livsstil inte är större än fem år. Det bör dock noteras att de cirka 5 procent av alla tillfrågade som valt att delta i UK Biobank-studien har visats ha bättre allmänhälsa än befolkningen i stort, vilket begränsar resultatens generaliserbarhet [10]. Ett annat skäl kan vara studiens grova indelning med endast tre livsstilsgrupper, och det vore intressant att jämföra mer finindlade grupper. Det kan också bero på att medicinska åtgärder i dag i hög grad kan kompensera för ogynnsamma vanor. Det innebär dock inte att livskvaliteten förblir hög. Kanske är levnadsvanornas viktigaste roll trots allt inte att påverka om vi dör i förtid eller om vi dör i tid, utan att befrämja en hög livskvalitet under den tid vi lever.

Det finns i dag ett växande och högt intressant område med studier som visar på livsstilens effekter på människors sinnesstämning, stresshantering, koncentration, välbefinnande och upplevelse av helhet. Och det är förmodligen där, i befrämjandet av hälsosamma vanor, som den moderna medicinens största utmaning och mest utnyttjade potential finns. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:24070

REFERENSER

1. Bian Z, Wang L, Fan R, et al. Genetic predisposition, modifiable lifestyles, and their joint effects on human lifespan: evidence from multiple cohort studies. *BMJ Evid Based Med.* 2024;29(4):255-63.
2. Kaplanis J, Gordon A, Shor T, et al. Quantitative analysis of population-scale family trees with millions of relatives. *Science.* 2018;360(6385):171-5.
3. Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2012;55(3):163-70.
4. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4570.
5. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-53.
6. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2349-58.
7. Young AI, Wauthier F, Donnelly P. Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nat Commun.* 2016;7:12724.
8. Wang Z, Emmerich A, Pillon NJ, et al. Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention. *Nat Genet.* 2022;54(9):1332-44.
9. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature.* 2019;571(7766):489-99.
10. Schoeler T, Speed D, Porcu E, et al. Participation bias in the UK Biobank distorts genetic associations and downstream analyses. *Nat Hum Behav.* 2023;7(7):1216-27.