



Bjørn Heine Strand ¹⁾
 Tor Atle Rosness ²⁾
 Espen Bjertness ³⁾

¹⁾ Seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, Universitetet i Oslo og Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse.

²⁾ Postdoktor ved Avdeling for samfunnsmedisin, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo, og medisinsk redaktør i Tidsskrift for Den norske legeförening.

³⁾ Professor i epidemiologi ved Avdeling for samfunnsmedisin, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.

Interaksjon av gener og miljø ved demens – GENIDEM-prosjektet

Ugunstige livsstilsrelaterte faktorer i ung voksen alder, slik som røyking, høyt kolesterolnivå og diabetes var assosiert med økt sannsynlighet for demensdød tre til fire tiår senere. Lav utdanning var assosiert med økt demensdødsrisiko, og sammenhengen skyldtes ikke forskjeller i livsstilsrelaterte faktorer. Dette kan tyde på at utdanning er uttrykk for en kognitiv reserve som virker beskyttende i forhold til demensdød. Fysisk inaktivitet i eldre år var assosiert med økt demensdødsrisiko, og resultatene tyder på at litt fysisk aktivitet i eldre år er bedre enn ingen aktivitet.

Oppsummering

GENIDEM-prosjektet har sitt hovedsete på Instituttet for helse og samfunn ved UiO. Vi har undersøkt i hvilken grad kjente og modifiserbare livsstilsfaktorer (som kolesterol, blodtrykk, blodsukker, røyking, ernæring, alkoholvaner, fysisk aktivitet og mental helse) kan påvirke forekomsten av demenssykdom samt å

forstå mer om hvilken rolle det genetiske arvestoffet spiller hos dem som utvikler demenssykdom. Vi ønsker å bruke våre funn til å fremme teorier til hvorfor noen individer tilsynelatende er mer skånet for å utvikle demens.

Bakgrunnen for GENIDEM-prosjektet

Insidens og prevalens av demens vil øke i fremtiden, både grunnet høyere levealder og økende folketall (1). På denne bakgrunn er det av stor betydning å identifisere årsaksfaktorer, risikogrupper og faktorer som kan utsette debut av demens. Hvordan påvirker livsstil demensrisiko? Og hvordan er samspillet mellom livsstil og gener for slik risiko? GENIDEM-prosjektet har som mål å finne ut mer om effekten av tradisjonelle risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer på demens og sammenhengen mellom livsstil og gener, for å studere utvikling av demenssykdom i et livsløpsperspektiv. Det finnes ingen effektiv måte å unngå demens på, og det er et økende behov for å skaffe mer kunnskap på mekanismene som fører til demens. Litteraturen viser at fysisk inaktivitet, overvekt, lav utdanning, mental helse, ernæring og kolesterolnivå, kan alle være med på å påvirke risikoen for demens.

I GENIDEM, som er støttet av Folkehelseprogrammet i Forskningsrådet i perioden 2010-15, sammenstilles data fra regionale helseundersøkelser, Dødsårsaksregisteret og demografiske registre i Statistisk sentralbyrå. Norge har flere store regionale kohortstudier ut-

ført tilbake på 1970-, 1980- og 1990-tallet hvor helse, livsstil og funksjonsnivå ble kartlagt hos flere titusen nordmenn. Noen av studiedeltakerne avga en blodprøve som er blitt oppbevart for senere analyser. Regional etisk komite har godkjent kobling av disse undersøkelsene med nasjonale helse- og demografiregistre. I GENIDEM utførte vi en blodprøve-analyse for et utvalg hvor vi så nærmere på den basale sammenhengen mellom genetik og demens, samt samspillet mellom genetik og miljø/livsstil for demensrisiko. I denne oversikten vil vi trekke frem våre funn, beskrive datakilder og metoder, samt skissere planene for resten av prosjektperioden.

Kohort-studier og registre i GENIDEM

Informasjon om helse og livsstil i ung voksen alder (35-49 år) er hentet fra fylkesundersøkelsene i Oppland, Sogn og Fjordane og Finnmark, hvor om lag 50 000 personer i denne aldersgruppen ble undersøkt i perioden 1974-88 i regi av Statens helseundersøkelser (nå Folkehelseinstituttet). Deltakerprosenten var høy i disse tre kartleggingsrundene – nesten 90 prosent. Bakgrunnen for undersøkelsene var den stigende forekomsten av hjerte- og karsykdommer i Norge. Personer ble invitert til en helsekartleggingsundersøkelse som målte blodtrykk, høyde og vekt, og deltakerne mottok et omfattende spørreskjema som kartla helse og livsstilsvaner som røyking, fysisk aktivitet, kosthold og arbeidsforhold. I tillegg ble det tatt blodprøver

(ikke-fastende) som ble analysert for totalkolesterol, triglyserider og blodsukkernivå.

Informasjon om helse og livsstil i eldre år (50-80 år) ble hentet fra en annen større helseundersøkelse, Cohort of Norway (CONOR), som er en samling av 10 regionale helseundersøkelser i perioden 1994-2002. I CONOR ble 50 fellespørsmål inkludert som overlapper mellom de enkelte undersøkelsene. Innholdet i CONOR tilsvare fylkesundersøkelsene beskrevet ovenfor, men har i tillegg inkludert måling av HDL-kolesterol, spørsmål om mental helse, medisin- og alkoholbruk.

GENIDEM har tilgang til data for om lag 90 000 menn og kvinner i alderen 50-80 år ved undersøkelsestidspunktet, hvorav om lag 2 400 har en demensdiagnose på dødsmeldingen i oppfølgingsperioden frem til 1. januar 2012.

Demensendepunkt fra Dødsårsaksregisteret

I GENIDEM benyttes demensdød fra Dødsårsaksregisteret som endepunkt. Fylkesundersøkelsene og CONOR ble koblet med dødsårsaksregisteret frem til 1. januar 2012. Vi fulgte individene over flere tiår, fra de deltok i undersøkelsene

og frem til de døde, flyttet ut av Norge, eller frem til 1. januar 2012 for dem som fortsatt var i live. Dødsårsaker ble kodet i Statistisk sentralbyrå (nå i Folkehelseinstituttet) etter ICD-klassifiseringen. Vi benyttet følgende koder for demens som dødsårsak: ICD-8 290.0, 290.1, 794; ICD-9: 331.0, 294.1, 290.0-290.4, 797; ICD-10 F00-F03, G30.0-G30.9. Både demens som underliggende og medvirkende årsak ble kodet som demens i vårt prosjekt. I analyser hvor endepunktet ble begrenset til demens som underliggende dødsårsak ble ikke resultatene nevneverdig forskjellige. Med en utvidelse av aldersgruppene utover 35-49 i fylkesundersøkelsene og utover 50-80 i CONOR, var det om lag 3 000 demensrelaterte dødsfall blant de 240 000 deltakerne. Det å benytte demensdød i stedet for klinisk demensdiagnose kan være en utfordring med hensyn på sensitivitet, som er funnet å være omtrent 30-40 prosent. Imidlertid er spesifisitet og positiv prediktiv verdi høy – nærmest 100 prosent.

Publiserte resultater

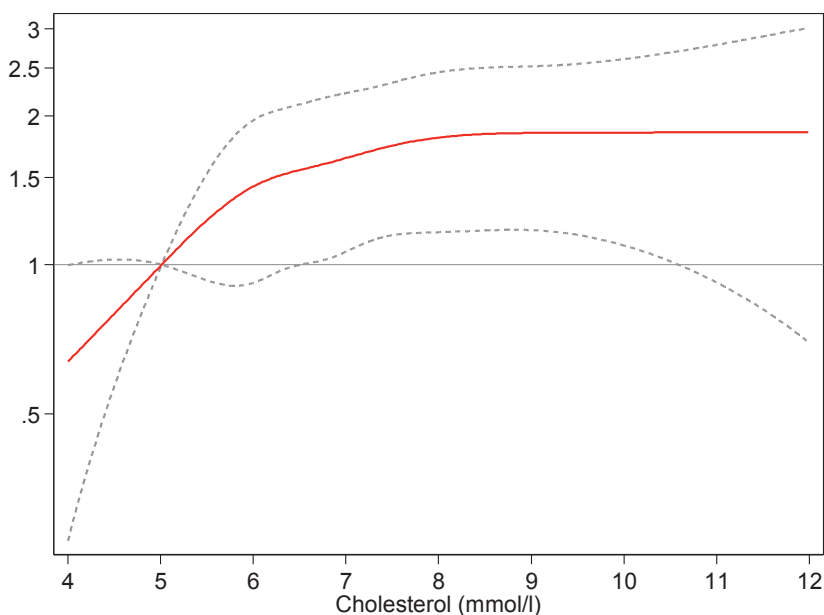
Livsstilsfaktorer i alderen 35-49 år er assosiert med demensdød

Vi så på deltagere som var i alderen 35-49 år i fylkesundersøkelsene på 1970- og

1980-tallet, som vi så fulgte for demensdød frem til år 2010, da flere hadde blitt mer enn 80 år gamle. Vi fant at høyt kolesterol, diabetes og lav vekt var assosiert med økt sannsynlighet for demensdød tre til fire tiår senere. Dette er viktige og oppsiktsvekkende funn som er i overensstemmelse med tidligere studier der kliniske demensdiagnoser er anvendt i analysene. Vi fant derimot ingen signifikant sammenheng mellom blodtrykksverdier eller røyking og demensdød, men resultatene tyder på en mulig økt demensrisiko for storrykere. Den økte risikoen for de med høyt kolesterol (se Figur 1), diabetes og lav vekt var robuste for justering for utdanningsnivå og andre forhold som har med hjertesystemet å gjøre, som for eksempel tidligere hjertesykdom eller forhøyet blodtrykk.

Sterk sammenheng mellom utdanningsnivå og demensrelaterte dødsfall

Vi undersøkte sammenhengen mellom utdanning og demensrelaterte dødsfall i tre aldersgrupper; deltakere i helseundersøkelse på 1970- og 1980-tallet da de var 30-49 år gamle, og deltakere i CONOR i perioden 1994-2002 da de var 50-69 og 70-80 år gamle (3). Vi fant at de med lav utdanning hadde høyere risiko for demensrelaterte dødsfall; personer med grunnskoleutdanning hadde om lag 40 prosent signifikant høyere risiko for å dø med demens sammenliknet med dem med høyskole- eller universitetsutdanning (3). Resultatene forble uendret når vi kontrollerte for individuelle forskjeller i kjente risikofaktorer for demens, slik som for eksempel røyking, fedme, inaktivitet, blodtrykk og kolesterol. Sammenhengen mellom utdanning og demens ser dermed ikke ut til å skyldes at utdanningsnivå påvirker disse risikofaktorene. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom utdanning og demensrelaterte dødsfall for de eldste i studien. Resultatene kan tyde på at utdanning er uttrykk for en kognitiv reserve, som virker beskyttende i forhold til demensdød (4). Selv om utdanning-demens-sammenhengen har vært observert i mange studier, og kognitivreservehypotesen ofte blir diskutert som en mulig forklaring, er de kausale mekanis-



Figur 1. Sammenhengen mellom total kolesterol og demensdød.

Cox regresjon og kubisk splines justert for alder, kjønn og fylke (Y-akse er hazard ratio (HR) for demensdød på log-skala, og prikkede linjer er 95 prosent konfidensintervall). (Figuren er figur 1D i Strand BH et al. Midlife vascular risk factors and their association with dementia deaths: results from a Norwegian prospective study followed up for 35 years. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):124-30(2). Figuren er publisert med godkjenning av Elsevier).

mene ukjente. En rekke epidemiologiske studier har rapportert beskyttende effekt av utdanning på demens, men få studier har imidlertid hatt muligheten til å følge individer opp fra ung alder slik denne studien har.

Fysisk aktivitet i eldre år assosiert med lavere demensrelatert dødelighet

Sammenhengen mellom selvrappert fysisk aktivitet i fritiden hos dem i alderen 65-80 år ved undersøkelsestidspunktet ble undersøkt (5). Respondentene ble inndelt i fem grupper etter aktivitetsnivå, hvor det ble skilt mellom inaktivitet, hard og lett fysisk aktivitet og mengden trening hver uke (mindre eller mer enn tre timer). Hard aktivitet var definert som aktivitet man blir svett og andpusten av. Data fra om lag 27 000 nordmenn ble inkludert i undersøkelsen. Det var en signifikant sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå i fritiden og demensdød (5) (Figur 2). Særlig gruppen som var fysisk inaktive hadde forhøyet risiko. Resultatene kan tyde på at det er viktig å være i jevnlig aktivitet. Disse funnene er i samsvar med andre liknende studier.

Alkoholbruk i eldre år og demensrelaterte dødsfall

Sammenhengen mellom alkoholbruk i eldre år (60-80 år) og demensdød ble undersøkt, og særlig avholdspersoner hadde forhøyet demensrisiko; 33 prosent høyere risiko enn de som rapporterte at de drakk alkohol om lag en gang per måned (6). Vi fant også at de som ikke besvarte alkoholspørsmålet hadde høy demensdødelighet, 60 prosent høyere risiko enn referansegruppen, og også høy risiko for å dø av alkoholrelaterte dødsårsaker. Våre funn gir ikke holdpunkter for at alkoholbruk i eldre år medfører høyere risiko for demens (6).

Genetikk og demensrelaterte dødsfall

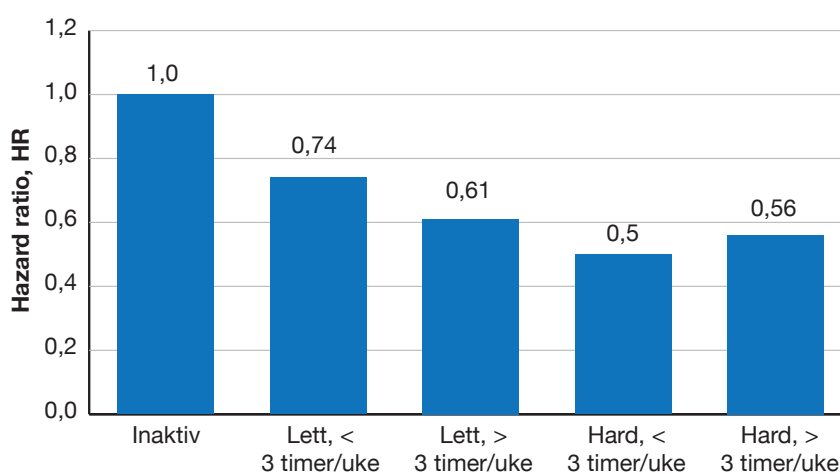
I GENIDEM har vi også gjennomført en nøstet case-control studie hvor det ble utført genetiske analyser på om lag 1 200 personer fra CONOR; 600 kaus med demens på dødsmeldingen og 600 levende kontrollere. I disse analysene ønsket vi spesielt å se på sammenhengen mellom

Tabell 1
Demensdød hazard ratio (HR) etter alder ved helseundersøkelsestidspunkt og utdanningsnivå.

Utdanning	HR Alder: 35-49	HR Alder: 50-69	HR Alder: 70-80
Lav	1.00	1.00	1.00
Middels	0.74*	0.77*	0.94
Høy	0.71*	0.58*	1.07

* $p < 0.05$

Justert for kjønn, alder, fødselskohort, samt helse og livsstilsfaktorer (røyking, fysisk aktivitet, kroppsmasseindeks, total kolesterol, blodtrykk, historikk av hjerte-karsykdom, diabetes). Basert på Tabell 3 i Strand BH et al. Age, education and dementia related deaths. The Norwegian Counties Study and The Cohort of Norway. *J Neurol Sci.* 2014;345(1-2):75-82 (3).



Figur 1. Fysisk aktivitet i fritiden og demensdød (Hazard ratio, HR).

Justert for kjønn, alder, hypertensjon, total kolesterol, kroppsmasseindeks, diabetes, røyking og utdanning. Basert på Tabell 3 i Rosness TA et al. Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014;4(3):410-8 (5).

gen-variantene av ApoE og demensrelaterte dødsfall, samt gen-miljø interaksjoner. Resultatene er i skrivende stund ikke publisert.

Tvillinger

I GENIDEM har vi også benyttet tvillingregisteret og sammenliknet demensrisiko for tvillingpar, og sammenliknet tvillinger som er forskjellige med hensyn til miljø- og livsstilsfaktorer tidligere i livet. Resultatene er ennå ikke publisert.

Konklusjon

Våre forskningsfunn beskrevet ovenfor vil kunne bidra til å fremme strategier til hvordan forekomst av demens kan reduseres. Vi ønsker videre å prøve ut forebyggende tiltak for å kunne gi kunnskapsbaserte anbefalinger til befolkningen om hvordan demensdebut kan utsettes.

GENIDEMs kjernegruppe består av:

Espen Bjertness - prosjektansvarlig, Tor Atle Rosness - prosjektleder og Bjørn Heine Strand - forsker. Samarbeidspartnere er: Folkehelseinstituttet, Oslo Universitetssykehus, Uppsala Universitet (Sverige), Universitetet i Bergen, Universitetet i Tromsø, NTNU (Norwegian University of Science and Technology), Karolinska Institutet (Sverige), University of Kuopio (Finland).

■ heine@fhi.no

Les mer om prosjektet på UiO sine nettsider: <http://www.med.uio.no/helsam/english/research/projects/genidem/>

Referanser neste side.