

26. febbraio

Il contributo dei fattori genetici e dello stile di vita al rischio di morte prematura, invecchiamento e malattie legate all'età

*Potrei sopravvivere alla scomparsa di tutte le cattedrali del mondo,
non potrei mai sopravvivere alla scomparsa del bosco che vedo ogni mattina dalla mia finestra.*

Ermanno Olmi



Il team dei ricercatori del Nuffield Department of Population Health, Università di Oxford, Oxford, Regno Unito nel report

Argentieri MA et al

Integrating the environmental and genetic architectures of aging and mortality.

Nat Med. 2025 Feb 19.

Hanno quantificato i contributi relativi dell'ambiente (indicato come esposoma) e della genetica all'invecchiamento e alla mortalità prematura. Per identificare sistematicamente le esposizioni ambientali associate all'invecchiamento nella UK Biobank, abbiamo prima condotto un'analisi dell'intero esposoma della mortalità per tutte le cause ($n = 492.567$) e poi valutato le associazioni di queste esposizioni con un orologio proteomico dell'età ($n = 45.441$), identificando 25 esposizioni indipendenti associate alla mortalità e all'invecchiamento proteomico.

Queste esposizioni erano anche associate a multimorbilità incidente correlata all'età, biomarcatori dell'invecchiamento e principali fattori di rischio per le malattie. Rispetto alle informazioni su età e sesso, i punteggi di rischio poligenico per 22 principali malattie hanno spiegato meno di 2 punti percentuali di variazione di mortalità aggiuntiva, mentre l'esposoma ha spiegato altri 17 punti percentuali.

Il rischio poligenico ha spiegato una maggiore proporzione di variazione (10,3-26,2%) rispetto all'esposoma per l'incidenza di demenze e tumori al seno, alla prostata e al colon-retto, mentre l'esposoma ha spiegato una maggiore proporzione di variazione (5,5-49,4%) rispetto al rischio poligenico per l'incidenza di malattie del polmone, del cuore e del fegato.

I risultati forniscono una mappa completa dei contributi dell'ambiente e della genetica alla mortalità e all'incidenza di comuni malattie legate all'età, suggerendo che l'esposoma modella distinti modelli di rischio di malattia e mortalità, indipendentemente dal rischio di malattia poligenica.

Lo studio presenta una ricerca innovativa sull'impatto della genetica rispetto all'ambiente per varie malattie non trasmissibili come tumori, demenza, malattie cardiovascolari, nonché mortalità

per tutte le cause e invecchiamento biologico; inoltre identifica che i fattori ambientali tra cui fumo, attività fisica, obesità, stato socioeconomico ed etnia sono più importanti dei fattori genetici per le malattie di cuore, polmoni, fegato e reni. Mentre, per malattie come cancro e demenza, i fattori genetici sembrano spiegare di più le differenze che vediamo nell'insorgenza della malattia tra gli individui a livello di popolazione.

L' articolo sta sviluppando tra gli esperti del settore e non solo, di un avvincente dibattito di cui riportiamo le opinioni più interessanti



Hamish Simpson, *Presidente dell'Academic Centre for Healthy Ageing (ACHA), Whipps Cross Hospital e Blizard Institute, Queen Mary University of London,*

Ho trovato questo uno studio molto elegante che per la prima volta ha combinato le informazioni genetiche sugli individui in un ampio set di dati con la loro esposizione a determinati fattori di malattia ambientale. Gli autori sono attenti a sottolineare che le associazioni che hanno trovato potrebbero non essere causali. Avvertono anche che la popolazione dello studio era più sana della popolazione generale del Regno Unito e che le esposizioni ambientali sono state misurate solo in un momento."Date queste condizioni, utilizzando la loro metodologia, riferiscono che i principali fattori scatenanti di molte malattie dell'invecchiamento e della morte prematura includono fumo, bassi livelli di attività fisica, basso status socioeconomico e deprivazione. Per certi aspetti, i loro risultati non sono troppo sorprendenti, tuttavia, l'aspetto entusiasmante di questo studio è che mette il rischio ambientale nel contesto del rischio genetico e indica che per un gran numero di malattie dell'invecchiamento la componente principale del rischio non è predeterminata geneticamente e c'è la possibilità per la società e l'individuo di minimizzare il rischio di queste condizioni e consentirci di invecchiare in modo sano.



Anna Whittaker, *psicologa della salute che si occupa di ricerca sull'invecchiamento, in particolare sui fattori psicosociali e sulla salute, nonché sull'attività fisica, presso l'Università di Stirling*

Molto in linea con quanto sappiamo sul contributo dei geni a varie malattie e mortalità, ma che ci sono molti fattori di rischio socio-economici e di stile di vita modificabili che contribuiscono più fortemente negli studi longitudinali osservazionali. Sappiamo che l'attività fisica può influenzare positivamente una serie di malattie legate all'età e migliorare il benessere e la qualità della vita. Allo stesso modo, sappiamo che l'effetto dell'isolamento sociale e della solitudine sono fortemente predittivi di cattiva salute e mortalità precoce, in linea con l'effetto del vivere da soli mostrato qui. L'attenzione è rivolta agli orologi proteomici dell'età, il che è giusto in quanto correlato a malattie chiave, ma otterremmo la stessa storia esaminando ad esempio altri orologi dell'età correlati ai processi di invecchiamento che potrebbero/potrebbero non esistere ancora come microbioma, metaboloma, orologi epigenetici? Anche le influenze psicosociali sono state particolarmente forti in questo caso, ad esempio l'effetto del vivere da soli, sottolineando l'importanza di qualsiasi intervento o approccio sistemico al miglioramento della salute, che deve tenere conto di fattori come l'isolamento sociale e considerare come questo aspetto possa essere integrato in interventi multifattoriali. Data l'influenza dei fattori socioeconomici, non possiamo ignorare le disuguaglianze socioeconomiche nella salute, quindi gli interventi sullo stile di vita devono tenerne conto.



Raha Pazoki, docente di scienze biomediche presso la Brunel University di Londra:

Lo studio ha importanti implicazioni innanzitutto per i decisori politici per identificare le aree di priorità di investimento nella ricerca. In primo luogo, lo studio di Argentièr e colleghi ha identificato che i fattori genetici svolgono un ruolo importante nei modelli di diffusione di malattie come cancro e demenza. Ciò è importante in termini di allocazione delle risorse e investimenti futuri per identificare nuovi determinanti genetici e predittori dell'insorgenza della malattia per quanto riguarda demenza e tumori. Questi determinanti potrebbero eventualmente essere utilizzati per comprendere meglio la biologia della malattia e nell'identificazione di nuovi farmaci e terapie che potrebbero potenzialmente modificare il peso della malattia prendendo di mira e cambiando questi determinanti. In secondo luogo, lo studio di Argentièr e colleghi ha identificato che fattori ambientali come il fumo e le abitudini di vita hanno un ruolo significativo nei modelli di malattie cardiache, polmonari, epatiche e renali e nei risultati nella popolazione del Regno Unito rispetto ai fattori genetici. Questa è un'importante implicazione per pazienti, medici e decisori politici della sanità pubblica poiché i risultati forniscono la prova che gli interventi che prendono di mira e modulano questi fattori ambientali sarebbero un approccio efficace per ridurre il peso delle malattie cardiache, polmonari ed epatiche. In conclusione, questo studio rappresenta un passo fondamentale in avanti nella nostra comprensione del ruolo e del peso del contributo dei geni e dell'ambiente in varie malattie.



Aimée Aubeeluck, docente di psicologia della salute e direttrice della Facoltà di scienze della salute dell'Università del Surrey

L'uso della biobanca britannica e l'ampia dimensione del campione ha consentito di costruire una mappa completa dei contributi dell'ambiente e della genetica alla mortalità e alla frequenza delle comuni malattie legate all'età per dimostrare la forte influenza dell'ambiente indipendentemente dal rischio di malattie genetiche. Tuttavia l'analisi correlazionale che ha identificato modelli di associazione non fornisce prove di causalità: sono necessari ulteriori studi per stabilire la causalità. Questa ricerca è un campanello d'allarme: non siamo prigionieri dei nostri geni. Lo studio dimostra che lo stile di vita, lo stato socioeconomico e l'ambiente svolgono un ruolo molto più importante nel plasmare i nostri risultati in materia di salute rispetto alla predisposizione genetica.



Felicity Gavins, docente di farmacologia presso la Brunel University di Londra e Royal Society Wolfson Yellow

Questo è uno studio entusiasmante. Il fatto che la maggior parte dei fattori di rischio identificati siano modificabili evidenzia un'enorme opportunità di prevenzione. Affrontando le disuguaglianze sociali, promuovendo comportamenti sani e riducendo le esposizioni dannose, possiamo davvero fare una differenza significativa nel ridurre le malattie legate all'età e la mortalità prematura. Tuttavia, è necessaria una certa cautela. Questo è uno studio osservazionale, quindi sono necessarie ulteriori ricerche per confermare le relazioni causali, soprattutto prima che vengano apportate modifiche politiche a lungo termine. Inoltre, interventi mirati saranno essenziali per tradurre queste scoperte in un impatto nel mondo reale.



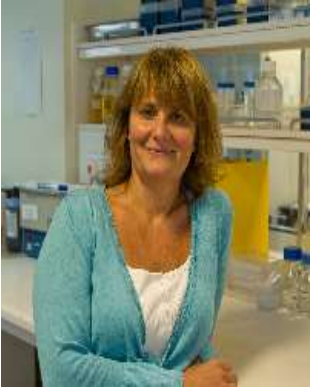
Stephen Burgess, responsabile del gruppo di ricerca presso l'MRC Biostatistics Unit dell'Università di Cambridge

Fornisce un'ulteriore dimostrazione a supporto delle ricerche precedenti secondo cui, nella maggior parte dei casi, i nostri geni non determinano il nostro futuro. Ci sono delle eccezioni, tra cui rare condizioni causate da una singola variazione genetica. Ma per la maggior parte delle condizioni di cui muoiono le persone occidentali, il rischio di malattia è più fortemente attribuibile a fattori di rischio modificabili e al nostro ambiente più ampio, come modellato dalla nostra educazione e dalle nostre scelte. La genetica può caricare i dadi, ma sta a noi come giochiamo la nostra mano.



Frances Flinter, professoressa emerita di genetica clinica presso il Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust e membro del Nuffield Council on Bioethics

Si tratta di un'analisi molto impressionante, approfondita e dettagliata di una vasta quantità di dati genetici e non genetici della UK Biobank. Gli autori confrontano i contributi relativi all'invecchiamento e alla mortalità prematura dei marcatori di suscettibilità genetica (punteggi di rischio poligenico) e dei fattori ambientali, che chiamano "esposome" (tra cui alcol, dieta, fumo, alloggio, tipo di riscaldamento, peso nell'infanzia, ecc.). "Nel complesso, i punteggi di rischio poligenico (PRS) per ventidue malattie principali hanno spiegato meno del 2% di variazione aggiuntiva nella mortalità, mentre l'esposoma ha spiegato il 17%. In particolare, l'esposoma ha spiegato una quota maggiore di variazione rispetto ai punteggi di rischio poligenico per l'incidenza di malattie del polmone, del cuore e del fegato, mentre i punteggi di rischio poligenico hanno spiegato una quota maggiore di variazione rispetto all'esposoma per la demenza e i tumori al seno, alla prostata e al colon-retto. "Il rischio di mortalità prematura era più basso tra i neri, gli asiatici e le etnie diverse dai bianchi, anche dopo l'aggiustamento per i fattori di deprivazione sociodemografica, che al momento non è spiegato. "Con così tanta attenzione rivolta al determinismo genetico in questi giorni, è bene ricordare l'importanza dei contributi ambientali alla salute, soprattutto perché i fattori di rischio sono noti e molti possono essere modificati.



Ilaria Bellantuono, docente di invecchiamento muscoloscheletrico e co-direttrice dell'Healthy Lifespan Institute presso l'Università di Sheffield

Questo importante studio conferma in modo esaustivo ciò che studi più piccoli hanno suggerito: molteplici fattori socioeconomici e ambientali influenzano significativamente il rischio di sviluppare malattie legate all'età. Ancora più criticamente, evidenzia che la salute è modellata da molteplici fattori interagenti. Ciò ha importanti implicazioni politiche, il che significa che le politiche che mirano solo a uno o due di questi fattori avranno un impatto limitato sull'estensione della durata della salute. I risultati supportano la necessità di un approccio integrato e multiforme alla prevenzione e di identificare i domini più influenti per l'intervento (fumo, stato socioeconomico e deprivazione, attività fisica, sonno e benessere mentale e fisico inclusa la stanchezza, nonché esposizioni precoci alla vita tra cui altezza e corporatura a 10 anni e fumo materno intorno alla nascita). "Lo studio è condotto in modo rigoroso e riconosce in modo trasparente i suoi limiti, inevitabili in ricerche di questa natura.



Julian Mutz, ricercatore vincitore del King's Prize presso il Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre del King's College di Londra

L'approccio è elegante, sebbene alcune ipotesi giustifichino cautela. Ad esempio, la scoperta che molte esposizioni indipendentemente associate alla mortalità (ad esempio, dieta o salute mentale) non erano associate all'orologio proteomico dell'invecchiamento (o avevano un'associazione nella direzione opposta) non significa necessariamente che queste esposizioni non abbiano un impatto sulla biologia dell'invecchiamento. "I risultati chiave dello studio sono stati che un reddito più elevato, un background etnico asiatico o nero, livelli più elevati di attività fisica e la convivenza con un partner erano associati a un rischio di mortalità inferiore e a un'età prevista dalle proteine più giovane dell'età cronologica. Fumare, vivere in case popolari (che riflettono lo stato socioeconomico) e la frequenza di sentirsi stanchi erano associati a un rischio di mortalità più elevato e a un'età prevista dalle proteine più vecchia dell'età cronologica. Ciascuna delle 25 esposizioni indipendenti identificate dagli autori è stata associata a malattie incidenti e biomarcatori dell'invecchiamento. Per studiare il contributo relativo delle esposizioni ambientali rispetto alla genetica, gli autori hanno calcolato punteggi poligenici per 22 malattie. I punteggi

poligenici aggregano i piccoli effetti di molte varianti genetiche comuni per stimare la predisposizione di un individuo a tratti o malattie specifici. Tuttavia, ci sono diverse avvertenze su questo approccio: in primo luogo, i punteggi poligenici catturano solo una parte del rischio genetico; e in secondo luogo, molte esposizioni ambientali hanno anche una componente genetica. Il titolo generale del comunicato stampa secondo cui "i fattori ambientali influenzano la salute e l'invecchiamento più dei nostri geni" dovrebbe essere visto alla luce di queste limitazioni.

Una delle scoperte più interessanti di questo studio è il confronto dei contributi di età cronologica e sesso (entrambi fattori di rischio non modificabili), esposizioni ambientali e punteggi poligenici in diversi endpoint di malattia. Ad esempio, per alcune malattie (ad esempio, la demenza), la genetica sembra essere più importante.



Divyangana Rakesh, docente e ricercatrice presso il Dipartimento di Neuroimaging, Istituto di Psichiatria, Psicologia e Neuroscienze del King's College di Londra

Questo studio chiarisce quanto il nostro ambiente influenzi l'invecchiamento e la mortalità, e non sorprende che il rischio ambientale spesso superi il rischio genetico. Gli autori hanno utilizzato un approccio rigoroso per dimostrare che mentre la genetica gioca un ruolo in specifiche malattie, il nostro ambiente, dallo stato socioeconomico ai fattori legati allo stile di vita, modella in modo potente le traiettorie di salute complessive. Lo vediamo anche nella ricerca sullo sviluppo, dove i fattori ambientali, tra cui lo stato socioeconomico e la deprivazione, svolgono un ruolo cruciale nel plasmare i risultati dei bambini. Risultati come questi rafforzano l'urgente necessità di affrontare i determinanti ambientali della salute se vogliamo supportare uno sviluppo e un invecchiamento sani per tutti".



Joyce Harper, responsabile del Reproductive Science and Society Group presso l'UCL Institute for Women's Health, UCL

Questo ampio studio ha esaminato sistematicamente i fattori ambientali collegati all'invecchiamento utilizzando i dati della UK Biobank. I ricercatori hanno condotto un'analisi dell'intero esosoma sulla mortalità per tutte le cause in una coorte di 492.567 individui e hanno studiato come queste esposizioni influenzassero un orologio proteomico dell'età. I loro risultati hanno identificato 25 fattori. È fantastico vedere questo brillante studio di Oxford Population

Health. Nella società odierna, molti cercano di ottenere una soluzione rapida per migliorare la salute e la longevità, ma questo studio e altri stanno dimostrando l'importanza del nostro stile di vita e dell'ambiente per un invecchiamento sano. È il primo studio a mostrare come l'effetto combinato delle singole esposizioni ci influenza nel corso della vita. Spero che le persone stiano ascoltando.



Kevin McConway, Professore Emerito di Statistica Applicata presso l'Open University

I risultati sono interessanti e penso che supportino la visione dei ricercatori secondo cui possiamo imparare di più osservando molte esposizioni ambientali insieme piuttosto che cercare di individuarle una (o più) alla volta. Tuttavia, ci sono alcune limitazioni importanti (come chiariscono i ricercatori).

"Sarebbe facile liquidare questa nuova ricerca dicendo che tutto ciò che hanno scoperto è che, se vuoi essere sano in vecchiaia, devi smettere di fumare, fare un po' di esercizio e non essere povero, e lo sapevamo già. Ma questa non è (secondo me) la scoperta importante. La scoperta importante è che ottieni di più osservando più aspetti dell'ambiente, se hai abbastanza dati validi per farlo, ma ciò richiede un'attenta analisi statistica, inclusi aspetti che questo studio non è riuscito a fare da solo. Tuttavia, penso che ci siano buone ragioni per non prestare troppa attenzione ai risultati numerici esatti nel documento, per motivi che spiegherò più avanti.

"Questo è uno studio osservazionale: i ricercatori della UK Biobank non hanno scelto come i partecipanti hanno agito, ma hanno solo osservato e registrato ciò che hanno detto e fatto. Come tutti gli studi osservazionali, i risultati riguardano correlazioni e associazioni, non causa ed effetto. I metodi statistici utilizzati dai ricercatori non possono determinare se le associazioni tra esposizioni e cattiva salute e mortalità, che hanno osservato, ci siano perché le esposizioni causano la cattiva salute e la mortalità. Potrebbero esserci, o potrebbero non esserci.

"Il modo in cui i ricercatori hanno filtrato le esposizioni che potrebbero essere risultate associate a problemi di salute solo perché erano correlate ad altre esposizioni, o perché l'esposizione era effettivamente causata da problemi di salute (causalità inversa, come viene chiamata), rende in una certa misura un po' più probabile che le associazioni su cui principalmente riferiscono siano quelle di causa ed effetto, ma di certo non possono confermare che siano causa ed effetto. I ricercatori affermano, nella loro conclusione, che i loro risultati indicano che gli interventi basati sulle esposizioni ambientali sono probabilmente (enfasi mia) il miglior punto di partenza per migliorare la salute correlata all'età, ma aggiungono che "la futura modellazione causale [cioè la ricerca che esamina specificamente causa ed effetto, che utilizza una metodologia diversa] sarà necessaria per studiare specifiche esposizioni di interesse".

"Alla luce di queste questioni sulla causa, è un peccato che il comunicato stampa utilizzi molto linguaggio che implica che le associazioni riflettano effettivamente causa ed effetto. Parlano dell'impatto dei fattori ambientali sulla mortalità e l'invecchiamento. Se qualcosa non sta causando la cattiva salute, "impatto" è la parola sbagliata: se si modifica un fattore che è correlato alla cattiva salute ma non la causa, non si cambierà il livello di cattiva salute.

"E quando il comunicato afferma che i fattori ambientali hanno spiegato il 17% della variazione del rischio di morte, rispetto a meno del 2% per la predisposizione genetica, questo presenta un quadro fuorviante di quanto riportato nel documento di ricerca. Il documento parla di variazione di mortalità aggiuntiva (oltre alla variazione spiegata da età e sesso biologico, che sono i fattori più importanti, prevedibilmente, insieme al fumo). E in questo contesto, gli statistici usano "variazione spiegata" per indicare qualcosa di statisticamente tecnico che non ha nulla a che fare direttamente con causa ed effetto, anche se sembra che ce l'abbia.

"Ci sono altre limitazioni importanti. La popolazione UK Biobank non è tipica della popolazione generale del Regno Unito. E le esposizioni sono state tutte misurate in un solo momento, quando le persone sono entrate per la prima volta nello studio UK Biobank. Pertanto, anche se UK Biobank è uno studio importante che si protrae nel tempo, questi risultati non possono, ad esempio, esaminare l'impatto sulla cattiva salute se qualcuno smette di fumare, o diventa più ricco, o cambia ciò che mangia. I ricercatori sottolineano l'importanza di studiare cosa porta alla cattiva salute nel corso della vita, non solo in uno o pochi momenti, ma come la maggior parte degli studi che utilizzano i dati UK Biobank, non hanno potuto effettivamente farlo in questo studio, oltre a esaminare alcune cose che i partecipanti hanno detto sulla loro infanzia quando sono entrati nello studio.

*"Non vi è alcuna implicazione che i 25 fattori ambientali indipendenti identificati in questa ricerca siano i fattori ambientali più importanti, o gli unici importanti. Il processo di filtraggio che ha rimosso i fattori che avrebbero potuto essere fortemente correlati ad altri fattori, o che avrebbero potuto essere soggetti a causalità inversa, potrebbe aver rimosso alcuni che erano in effetti importanti per la salute. (Non sto dicendo che non avrebbero dovuto essere rimossi, alla luce degli obiettivi generali di questo studio, ma che rimuoverli avrebbe potuto portare a perdere qualcosa.)
"E ovviamente i ricercatori hanno potuto tenere conto solo delle esposizioni ambientali registrate nei dati della UK Biobank, e non è tutto. Le esposizioni precoci, menzionate nel comunicato stampa e nel documento come importanti, sono state in realtà registrate insieme a tutte le altre quando le persone sono entrate nello studio, quindi in base a ciò che ricordavano, e non effettivamente seguite nel tempo.*

*"Idealmente in uno studio come quello che usa un set di dati grande e complicato, i ricercatori modellerebbero i dati statisticamente usando solo una parte del set di dati, e poi controllerebbero con il resto del set di dati se i risultati sono validi e non sono solo un colpo di fortuna statistico. Questi ricercatori lo hanno fatto, dividendo i dati sui partecipanti inglesi della UK Biobank in due e controllando i risultati di una metà sull'altra metà, e poi controllando diversi aspetti della modellazione statistica convalidando i risultati sui dati dei partecipanti della UK Biobank in Scozia e Galles. Questo è buono, ma non l'ideale, perché è probabile che i partecipanti scozzesi e gallesi siano troppo simili ai partecipanti inglesi per fornire una convalida sufficientemente indipendente.
"È interessante che il documento di ricerca affermi che hanno cercato di convalidare i risultati utilizzando uno studio diverso basato a Rotterdam, che sarebbe stato molto meglio dei dati della Scottish and Welsh UK Biobank. Ma non hanno potuto farlo perché lo studio di Rotterdam non*

aveva abbastanza esposizioni ambientali registrate che corrispondessero a quelle della UK Biobank. Sottolineano che questo è probabilmente un problema più diffuso, perché non esiste un modo standard nei diversi studi di questo tipo per scegliere quali esposizioni registrare o come definirle.

"Devo dire che personalmente non presterei troppa attenzione a nessuna delle cifre esatte sulle associazioni fornite nel documento. Ciò è dovuto in parte alle limitazioni che ho menzionato (e i ricercatori forniscono ulteriori limitazioni nel documento). Ma è principalmente perché il set di dati è grande e complicato e i metodi statistici utilizzati hanno coinvolto molte fasi e sono complicati. I ricercatori hanno dovuto fare una lunga serie di scelte su quali dati analizzare e come analizzarli. Un altro team di ricercatori non avrebbe fatto le stesse scelte in ogni caso. Ciò non significa che questo team abbia torto e un altro team avrebbe ragione, ma che spesso non c'è una chiara scelta migliore da fare. E altre scelte avrebbero portato a risultati diversi, almeno in termini di numeri dettagliati.

"Gli statistici a volte si riferiscono alla serie di scelte su come analizzare un set di dati, non del tutto seriamente, come 'gradi di libertà del ricercatore'. Questo studio ha molti gradi di libertà del ricercatore. I ricercatori hanno verificato alcune delle loro scelte eseguendo analisi di sensibilità, ma ciò non si avvicina nemmeno a gestire ogni scelta che hanno dovuto fare. Se il tempo e il denaro non fossero un problema, sarebbe molto interessante vedere cosa ha fatto un diverso team di ricerca con gli stessi dati, ma nel mondo reale, ciò non accadrà.

"Un ultimo punto sul comunicato stampa. Dice che 23 dei 25 fattori ambientali indipendenti, identificati nella ricerca come fattori che contribuiscono all'associazione tra esposizione ambientale e cattiva salute, "sono modificabili". Il documento di ricerca dice solo che sono potenzialmente modificabili. Sembra un cavillo, e forse lo è, ma guarda i fattori (nella Figura 2d del documento, che mostra i 25 insieme a età e sesso biologico). Fumare è modificabile, anche se può essere difficile per gli individui apportare tale modifica. Ma per alcuni degli altri non è facile vedere quale potrebbe essere la modifica. Come si modificano le cose in modo da vivere con un partner, se al momento non lo si fa? (Vivere con un partner è associato a una salute migliore.)

Come si modifica la frequenza con cui ci si sente stufi o poco entusiasti? Queste potenziali modifiche potrebbero forse essere apportate, ma dire che sono "modificabili" è una semplificazione eccessiva. Ed è certamente importante capire che modificarne alcuni sarebbe possibile solo tramite cambiamenti nella società: non è solo una questione di individui che scelgono cosa fare. (Vale anche la pena ripetere che questo studio, a causa delle questioni su causa ed effetto, non può effettivamente dirci con certezza se modificare questi fatti cambierebbe effettivamente la salute in ogni caso.)"