Kjønnsforskjeller i andelen lårhalsbrudd tilskrevet røykevaner:

Tilskrivbar andel, et nyttig begrep innen forebyggende helsearbeid, men ikke uten reservasjoner

Lisa Forsén

Statens institutt for folkehelse, Postboks 4404 Torshov, 0403 Oslo

INNLEDNING

Lårhalsbrudd er et stort folkehelseproblem i Norge med over 8000 nye brudd hvert år. Gjennomsnittsalder er rundt 80 år. De viktigste risikofaktorene er faktorer som øker risiko for fall og faktorer som øker risiko for benskjørhet¹. Risikofaktorene for lårhalsbrudd involverer en eller begge av disse årsaksveiene. Mange studier har funnet en økt risiko for lårhalsbrudd ved en rekke faktorer som det teoretisk sett skulle være mulig å endre, som for eksempel lav kroppsmasseindeks (BMI: kg kroppsvikt per m² kroppshøyde kvadrert), røyking, overdreven alkoholbruk, stort kaffeforbruk, lav fysisk aktivitet, og lavt inntak av D-vitamin.¹ En meta-analyse har sett på sammenhengen mellom røyking, benmasse og lårhalsbrudd og konkluderer med at røyking er en viktig risikofaktor for lårhalsbrudd.² Mange har vist at kvinner har høyere risiko for å brette lårhalsen enn menn. I Nord-Trøndelag i 1986-89 hadde kvinnene mer enn to ganger høyere risiko gitt samme alder.³

Flere studier har vist at det er en interaksjon mellom røyking og BMI når det gjelder risikoen for lårhalsbrudd for kvinner.³⁻⁵ Det vil si, når tynne kvinner røyker, øker de sin risiko for lårhalsbrudd adskillig mer enn det tykkere kvinner gjør når de røyker. Kvinner med BMI < 20 kg/m² tredobler risikoen sin om de begynner å røyke i forhold til om de ikke røyker, mens de over gjennomsnittlig BMI (27 kg/m²) er litt beskyttet av sine ekstra kilo.³ Denne interaksjonen er ikke funnet å gjelde for menn. Deres relative risiko av å røyke er ca. 2 uansett hvor tynne de er.^{3,6} Man tror³ at forklaringen på kjønnsforskjellen i den relative risikoen for lårhalsbrudd for røykere, må være at røyking påvirker østrogenproduksjonen hos kvinner, som igjen påvirker remodelleringen av benmassen. Tynne kvinner er sårbare overfor endringer i østrogenproduksjonen, mens tykkere kvinner blir beskyttet av den østrogenproduksjonen som finner sted i fettvevet. Menn er ikke på samme måte avhengig av østrogen for remodelleringen av benmassen. De mannlige kjønns-hormonene spiller en rolle, men testosteron er ikke slik påvirket av kroppsmasseindeksen.⁷

Vi ønsket ut fra disse kjønnsforskjellene å studere hvor store kjønnsforskjeller det var i andelen av lårhalsbruddinsidensen i en gitt populasjon som kunne tilskrives daglig røyking. Resultatene vil være avhen-

gig av den populasjonen vi studerer fordi den tilskrivbare andelen lårhalsbrudd som skyldes røyking naturlig nok vil være avhengig av prevalensen av røykere. En nødvendig forutsetning for at det skal være meningsfylt å beregne andelen lårhalsbrudd som kan tilskrives røykevaner er at røykevaner har en kausal sammenheng med risiko for lårhalsbrudd. Law² konkluderer i sin meta-analyse fra 1997 om røykevaners effekt på benmasse og lårhalsbrudd med at det er en slik sammenheng.

MATERIALE OG METODE

Materiale: Vi analyserte data fra 38.356 personer over 50 år som møtte til helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag i 1984-86. Svarprosenten blant de inviterte over 50 år var 90%. Av disse fikk 424 lårhalsbrudd i årene 1986-89.^{3,8}

Metode: Tilskrivbar andel (også kalt tilskrivbar risiko, attributable risk, attributable fraction, population attributable fraction: PAF⁹) uttrykker hvor stor andel av sykdomsinsidensen (her lårhalsbrudd) i populasjonen som skyldes en bestemt eksponering (her daglig røyking). Begrepet "tilskrivbar andel" har en enkel definisjon¹⁰ som i vårt tilfelle skrives:

$$PAF = \frac{P(\text{lårhalsbrudd}) - P(\text{lårhalsbrudd for ikke-røykere})}{P(\text{lårhalsbrudd})}$$

der P (lårhalsbrudd) står for andelen som fikk lårhalsbrudd i løpet av oppfølgingstiden (3 år) i populasjonen, mens P (lårhalsbrudd for ikke-røykere) tilsvarende står for andelen lårhalsbrudd blant ikke-røykere i populasjonen. La p11 = andelen i populasjonen som både fikk lårhalsbrudd og som var daglig røykere, p12 = andelen som ikke fikk lårhalsbrudd, men som var daglig røykere, p21 = andelen som fikk lårhalsbrudd og som ikke var daglig røykere, p22 = andelen som ikke fikk lårhalsbrudd og som ikke var daglig røykere. Videre la p.1 = andelen som fikk lårhalsbrudd, p2. = andelen som ikke var daglig røykere og n.. = totalt antall personer. Det kan da vises at:¹⁰

$$PAF = \frac{p11p22 - p12p21}{p.1p2.}$$

hvor standardavviket for ln (1 - PAF) er:

$$s.e. (\ln (1 - PAF)) = \sqrt{p12 + PAF (p11 + p22) / (n.. p21)}$$

som gir muligheten for å finne et 95% konfidensintervall for PAF.¹⁰ ("ln", det vil si naturlig logaritme, er brukt av estimeringstekniske grunner.) Justering for alder utførte jeg ved å beregne sannsynlighetsmaksimeringsestimatoren (SME) med tilhørende asymptotisk konfidensintervall for tilskrivbar andel i populasjonen basert på Poisson regresjonsmodell. Oja et al.¹¹ viser en metode, som opprinnelig var beskrevet av Greenland et al.¹² til å beregne en slik estimator med konfidensintervall basert på logistisk modell. Jeg har brukt samme fremgangsmåte for Poisson-modell og deretter programmert formlene ved hjelp av det interaktive matriseprogrammerings-språket IML i SAS. Jeg valgte å bruke Poisson-modell siden dataene er sensurerte.

Jeg valgte å fjerne kvinner over gjennomsnittlig BMI i beregningen av PAF på grunn av interaksjonen mellom BMI, røyking og lårhalsbrudd.³ Av hensyn til teststyrke valgte jeg gjennomsnittlig BMI som grense, selv om en lavere BMI ville gitt en enda høyere PAF, men ikke signifikant. For eksponeringsvariabelen "dagligrøyking" valgte jeg to forskjellige basiskategorier: "røyker ikke daglig nå" og "aldri røkt" og får dermed demonstrert hvor sterkt avhengig PAF naturlig nok kan være av hva slags ikke-eksponert gruppe vi sammenlikner med. Analysene presenterer jeg bare for alder yngre enn 75 år da røyking viste seg å gi liten relativ risiko for lårhalsbrudd for de over 75 år i denne studien.⁸

RESULTATER

I Tabell 1 er "røyker ikke daglig nå" valgt som basis. Kvinner 50-74 år med BMI ≤ 27 kg/m² hadde en statistisk signifikant tilskrivbar andel (PAF) på 20% både ujustert og aldersjustert. Det vil si at hvert femte lårhalsbrudd som inntraff i perioden 1986-89 i Nord-Trøndelag blant kvinner 50-74 år med BMI under gjennomsnitt kunne tilskrives dagligrøyking.

Videre viser Tabell 1 at menn i aldersgruppen 50-74 år hadde en signifikant tilskrivbar andel (PAF) på

31% som steg til 32% da vi justerte for alder. Det vil si at i underkant av en tredjedel av lårhalsbruddene i perioden 1986-89 i Nord-Trøndelag i denne aldersgruppen blant menn kunne tilskrives dagligrøyking.

I Tabell 2, hvor "aldri røkt" er valgt som basis istedenfor "røyker ikke daglig nå", stiger PAF for begge kjønn. For menn 50-74 år kunne nesten tre fjerdedeler av bruddene tilskrives dagligrøyking nå eller tidligere, mens for kvinner 50-74 år med BMI under gjennomsnitt var denne andelen nesten én tredjedel.

DISKUSJON

Vi fant en tydelig kjønnsforskjell i andelen lårhalsbrudd tilskrevet røykevaner i Nord-Trøndelag i årene 1986-89. Denne andelen var adskillig høyere for menn enn for kvinner særlig når kvinner med BMI over gjennomsnittlig BMI var inkludert i analysen (data ikke vist). Det skyldes for det første at menn hadde en høyere røykeprevalens enn kvinner. Dessuten har menn generelt sett en høyere relativ risiko (RR) for lårhalsbrudd av å røyke kontra ikke røyke enn kvinner når vi ser bort fra kvinnes interaksjon mellom BMI, røyking og lårhalsbrudd. Da vi ekskluderte kvinner over gjennomsnittlig BMI i aldersgruppen 50-74 år, steg både røykeprevalensen og den relative risiko for lårhalsbrudd og dermed også den tilskrivbare andelen lårhalsbrudd som skyldtes røykevaner.

Den første formelen jeg brukte til estimeringen av den tilskrivbare andelen PAF har ikke mulighet for justering for confoundere og interaksjoner. Justering for alder er ønskelig da det er en sterk sammenheng mellom alder og lårhalsbrudd, samtidig som prevalensen av røykere i Nord-Trøndelag i 1984-86 var synkende med alderen etter fylte 50 år, særlig for kvinner. Uten justering for alder er det naturlig å tro at andelen lårhalsbrudd som skyldtes røykevaner ville bli underestimert. Aldersjustering hadde imidlertid liten betydning i denne studien for estimering av PAF – antagelig fordi teller og nevner i PAF ikke hadde så forskjellig aldersfordeling. Jeg justerte ikke for BMI for at den

Tabell 1. Estimert andel av lårhalsbruddtilfellene i alder 50-74 år i Nord-Trøndelag i 1986-89 som kunne tilskrives dagligrøyking.

					Tilskrivbar andel (%) som skyldes røyking	
	Antall personer (% av totalt)	Antall personår	Antall lårhals- brudd	Rate (per 1000 personår)	Frekvensbasert ^a , ujustert (95% konfidensintervall)	Modellbasert ^b , justert for alder (95% konfidensintervall)
Kvinner ≤ 27 kg/m ²						
Røyker	2009 (29)	5923	27	4,6		
Røyker ikke	5000 (71)	14797	36	2,4		
Totalt	7009 (100)	20720	63	3,0	20 (1, 36)	20 (3, 37)
Menn						
Røyker	4412 (38)	12753	25	1,9		
Røyker ikke	7328 (62)	21422	17	0,8		
Totalt	11740 (100)	34175	42	1,2	31 (3, 51)	32 (8, 56)

a) Den tilskrivbare andel er beregnet ved hjelp av den oppgitte formel.

b) Den tilskrivbare andel er beregnet ved å estimere sannsynlighetene ved hjelp av Poisson-regresjon med kontroll for fem femårs aldersgrupper.

delen av effekten av røyking på lårhalsbrudd som virker gjennom lavere BMI skulle bli inkludert i PAF. Interaksjonen mellom BMI, røyking og lårhalsbrudd for kvinner tok jeg hensyn til ved å ikke inkludere kvinner med BMI over gjennomsnitt i beregningen av PAF.

Tiden eksponeringen (her røyking) har pågått eller graden av eksponering (her for eksempel antall sigaretter røkt eller antall år røkt) har jeg ikke tatt hensyn til, men jeg har brukt opplysningene om hvem som har røkt daglig tidligere (Tabell 2). Jeg valgte å la eksponeringsvariabelen være dikotom fordi det kan vises både teoretisk og empirisk at det har ingen hensikt å ha flere enn to eksponeringsnivåer.¹³ PAF kan naturlig nok være svært følsom overfor basiskategorien i eksponeringsvariabelen, det vil si den kategorien i eksponeringsvariabelen vi sammenlikner med.¹³ Basiskategorien i Tabell 1 består av alle som svarte at de ikke røyker daglig nå, mens i Tabell 2 er "aldri røkt daglig" basiskategori. Det kan vises at det vil gi mer robuste estimater, hvis man (som i Tabell 2) velger å ha en mer stringent basisgruppe (her: "aldri røkt") og heller en videre eksponeringsgruppe (her: "røyker daglig nå eller har røkt daglig tidligere").¹⁴ I denne vide gruppen får vi med alle som har vært storrykere gjennom mange år – også de som nå har sluttet å røyke. Tabell 2 gir altså mer robuste estimater og gir svar på spørsmålet: Hvor mange brudd kunne vært unngått hvis ingen hadde røkt daglig noen gang? Tabell 1 derimot, er interessant ved at den gir svar på hvor stor andel av lårhalsbruddene som kan tilskrives nåværende dagligrøyking. Det er imidlertid ikke gitt at hele denne tilskrivbare andelen i Tabell 1 kunne vært spart hvis alle sluttet å røyke – vi ville jo da fått større andel ex-røykere enn det opprinnelig var i basisgruppen.

Summen av andeler kan overstige 1 når man summerer over flere eksponeringsvariabler, som hvis man for eksempel summerer andelen som skyldes røyking og andelen som skyldes alkohol. Tilskrivbar andel er ikke additiv.^{15,16} Dette kan virke forvirrende, men det skyldes at risikofaktorene ofte opptrer flere samtidig.

Den tilskrivbare andelen for hver eksponeringsvariabel (risikofaktor) må tolkes som den sykdomsreduksjonen man ville få hvis den aktuelle faktoren var den første som skulle fjernes fra populasjonen.¹⁶

Vi kan ikke forvente at hele den tilskrivbare andelen lårhalsbrudd kunne vært unngått hvis ingen hadde røkt daglig noen gang. Det følger en rekke andre risikofaktorer med røyking som ikke nødvendigvis ville vært fraværende i populasjonen hvis ingen hadde røkt daglig noen gang, men jo bedre vi får justert for andre risikofaktorer i beregningen av PAF jo nærmere det "riktige" antall unngåtte brudd finner vi ved hjelp av PAF. Definisjonen og tolkningen av tilskrivbar andel er ikke entydig i litteraturen – om den tilskrivbare andelen lårhalsbrudd som skyldes røyking kunne vært unngått eller bare kunne vært forsinket vet vi heller ikke noe om.¹⁷

Selv om det er problemer både med definisjon og tolkning av tilskrivbar andel, viser resultatene at det er et potensiale for forebygging av lårhalsbrudd når det gjelder røykevaner, men potensialet varierer sterkt med alder og kjønn. Menn under 75 år hadde den største PAF, mens for kvinner under 75 år ble den ikke betydningsfull før kvinner over gjennomsnittlig BMI ble fjernet fra analysen. For menn og kvinner over 75 år ble PAF liten og ikke signifikant (data ikke vist) fordi den relative risiko for lårhalsbrudd for røykere i forhold til ikke røykere er liten og ikke signifikant for disse gruppene.⁸

I Nord-Trøndelag i 1984-86 hadde de yngre aldersgruppene adskillig høyere prevalens av røykere enn de over 75 år. Hvis røykeprevalensen i yngre aldersgrupper opprettholdes etter hvert som gruppen blir eldre, vil den aldersspesifikke insidensen av lårhalsbrudd øke. Vi estimerte den til å kunne øke 10-13% i Nord-Trøndelag i løpet av 1986-96 hvis folk beholdt sine røykevaner inn i denne 10-års perioden.^{18,19} Da ville den tilskrivbare andelen lårhalsbrudd som skyldes røykevaner også øke siden den tilskrivbare andelen stiger med stigende prevalens av eksponeringsvariabelen og

Tabell 2. Estimert andel av lårhalsbruddtilfellene i alder 50-74 år i Nord-Trøndelag i 1986-89 som kunne tilskrives tidligere og daværende dagligrøyking.

	Antall personer (% av totalt)	Antall personår	Antall lårhals- brudd	Rate (per 1000 personår)	Tilskrivbar andel (%) som skyldes røyking	
					Frekvensbasert ^a , ujustert (95% konfidensintervall)	Modellbasert ^b , justert for alder (95% konfidensintervall)
Kvinner □ 27 kg/m ²						
Røyker nå el. før	2909 (42)	8574	37	4,3		
Aldri røkt	4100 (58)	12146	26	2,1		
Totalt	7009 (100)	20720	63	3,0	29 (5, 47)	30 (9, 50)
Menn						
Røyker nå el. før	8741 (74)	25376	39	1,5		
Aldri røkt	2999 (26)	8800	3	0,3		
Totalt	11740 (100)	34175	42	1,2	72 (17, 90)	72 (42, 103)

a) Den tilskrivbare andel er beregnet ved hjelp av den oppgitte formel.

b) Den tilskrivbare andel er beregnet ved å estimere sannsynlighetene ved hjelp av Poisson-regresjon med kontroll for fem femårs aldersgrupper.

med stigende RR når $RR > 1$.¹³ Hvis folk slutter å røyke i eldre alder, kan lårhalsbruddinsidensen imidlertid likevel komme til å stige når disse tidligere røykende kohortene blir eldre fordi det viser seg at ex-røykerne fortsatt har en litt forhøyet risiko etter at de sluttet å røyke.⁸

Selv om den tilskrivbare andelen som skyldes røykevaner er nær null i høyere aldersgrupper i dag, kan den altså komme til å stige i framtiden og særlig hvis røykeprevalensen øker i disse gruppene (det vil si hvis røykerne bare i liten grad slutter å røyke når de blir eldre). På den annen side vil antakelig en rekke av de svakeste røykerne dø før fylte 75 år²⁰ og kanskje ikke "rekke" å få lårhalsbrudd. I aldersgruppen 75+ er den relative risiko for lårhalsbrudd for dagligrøykere i forhold til ikke-røykere lavere enn i yngre aldersgrupper,⁸ antakelig fordi det er de sterkeste røykerne som over-

lever sin 75-årsdag. Dette medfører lav andel lårhalsbrudd tilskrevet røyking for de over 75 år. I de yngre aldersgrupper derimot vil den tilskrivbare andelen blant slanke kvinner og andelen blant menn kunne øke adskillig hvis prevalensen av dagligrøykere øker. Tabell 1 viser at intervensjoner som har som mål å hjelpe folk under 75 år med å slutte å røyke daglig kan føre til forebygging av en rekke lårhalsbrudd. Tabell 2 viser at det vil være enda mer virkningsfullt med intervensjoner som har som mål å forebygge at unge kvinner og menn begynner å røyke. Det er ikke gitt at tidligere dagligrøykere får like lav risiko for lårhalsbrudd som de som aldri har røkt daglig.⁸ Ødelagt mikroarkitektur i bensubstansen kan ikke rekonstrueres selv om benmassen øker.

Artikkelen er basert på selvvalgt prøveforelesning i min doktordisputas 18. og 19. november 1999.

REFERANSER

1. Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. *Epidemiol Rev* 1997; **19**: 244-257.
2. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect [see comments]. *BMJ* 1997; **315**: 841-846.
3. Forsén L, Bjørndal A, Bjartveit K, et al. Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 1671-1678.
4. la Vecchia C, Negri E, Levi F, Baron JA. Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 671-677.
5. Williams AR, Weiss NS, Ure CL, Ballard J, Daling JR. Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; **60**: 695-699.
6. Paganini Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; **2**: 16-25.
7. Kirschner MA, Ertel N, Schneider G. Obesity, hormones, and cancer. *Cancer Res* 1981; **41**: 3711-3717.
8. Forsén L, Bjartveit K, Bjørndal A, Edna TH, Meyer HE, Schei B. Ex-smokers and risk of hip fracture. *Am J Public Health* 1998; **88**: 1481-1483.
9. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; **88**: 15-19.
10. Fleiss JL. Attributable risk, in: Anonymous, Statistical methods for rates and proportions. New York, John Wiley, 1981: 75-82.
11. Oja H, Alho OP, Laara E. Model-based estimation of the excess fraction (attributable fraction): day care and middle ear infection. *Stat Med* 1996; **15**: 1519-1534.
12. Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993; **49**: 865-872.
13. Benichou J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies: a review [see comments]. *Stat Med* 1991; **10**: 1753-1773.
14. Wacholder S, Benichou J, Heineman EF, Hartge P, Hoover RN. Attributable risk: advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol* 1994; **140**: 303-309 [erratum: *Am J Epidemiol* 1994; **140**: 668].
15. Gefeller O, Eide GE. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies: a review. *Stat Med* 1993; **12**: 91-96.
16. Walter SD. Prevention for multifactorial diseases. *Am J Epidemiol* 1980; **112**: 409-416.
17. Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; **128**: 1185-1197.
18. Forsén L, Edna T-H, Gaard M, Krüger Ø. The incidence of hip fracture when the prevalence of elderly smokers increases (abstract). *Norsk Epidemiologi* 1993; **3** (suppl 2): 30.
19. Forsén L, Edna TH, Gaard M, Krüger Ø. The incidence of hip fracture if the prevalence of elderly smokers were to increase (abstract). The international congress on smoking cessation 1994; P38.
20. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors [see comments]. *BMJ* 1994; **309**: 901-911.