



## **Prevalens og risikofaktorer for selvrapportert atrieflimmer hos menn og kvinner. Tromsøundersøkelsen.**

**MED-3950 5. -årsoppgaven**

**Profesjonsstudiet i medisin, UiT Norges arktiske universitet**

**Maija Stiina Angell, med. stud. MK-10**

**Veileder:**

**Maja-Lisa Løchen, professor dr med.**

**Institutt for samfunnsmedisin, UiT**

**Biveileder:**

**Sweta Tiwari, Phd-stipendiat, MPH**

**Institutt for samfunnsmedisin, UiT**

**Tromsø, våren 2015**

## **Innholdsfortegnelse:**

<b>1 Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Introduksjon</b> .....	<b>4</b>
2.1 Forekomst av atrieflimmer .....	4
2.2 Risikofaktorer .....	4
2.3 Komplikasjoner .....	5
<b>3 Problemstilling og målsetting</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Materiale og metode</b> .....	<b>6</b>
4.1 Uavhengige variable .....	7
4.2 Statistiske analyser .....	7
4.3 Arbeidsprosessen .....	8
<b>5 Resultater</b> .....	<b>9</b>
<b>6 Diskusjon</b> .....	<b>15</b>
6.1 Prevalens og risikofaktorer .....	15
6.2 Styrker og svakheter ved studien .....	18
<b>7 Konklusjon</b> .....	<b>19</b>
<b>8 Referanser</b> .....	<b>20</b>

## **1 Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen med en prevalens på 1-2% i befolkningen. Denne studien undersøker prevalensen av selvrapportert atrieflimmer i ulike aldersgrupper hos menn og kvinner, i tillegg til relasjonen til kjente risikofaktorer. Vi har også undersøkt samsvaret mellom selvrapportert atrieflimmer og validert klinisk atrieflimmer basert på journaldata fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

### **Metode**

Vi gjennomførte en tverrsnittundersøkelse basert på data fra den sjette Tromsøundersøkelsen fra 2007-2008. 12526 deltagere i alderen 30-87 år svarte på spørsmålet om selvrapportert atrieflimmer (6664 kvinner og 5862 menn) og ble inkludert i studien. Målinger av blodtrykk, hjertefrekvens, høyde, vekt og total kolesterol ble gjort og informasjon om levevaner, sykdom og behandling ble hentet fra spørreskjema. Multivariate regresjonsanalyser ble gjort for å finne odds ratio (OR) for assosiasjoner mellom uavhengige variabler og selvrapportert atrieflimmer. Journaldata fra UNN ble brukt for å undersøke hvor mange av deltagerne som hadde en klinisk atrieflimmerdiagnose ved sykehuset.

### **Resultater**

Forekomsten av selvrapportert atrieflimmer økte med økende alder, med en mann:kvinnereatio på 1,28:1. Prevalensen hos kvinner økte fra 1,8% i aldersgruppen  $\leq 49$  år til 17,7% i aldersgruppen  $\geq 80$  år. For menn økte prevalensen fra 3,0% i aldersgruppen  $\leq 49$  år til 18,3% i aldersgruppen  $\geq 80$  år. Menn hadde økt risiko for atrieflimmer (OR 1,20 95% KI 1,00–1,43), sammenlignet med kvinner. Alder (OR 1,05 95% KI 1,04-1,06), KMI (OR 1,03 95% KI 1,00-1,05), diabetes (OR 1,69 95% KI 1,26-2,27) og tidligere hjerteinfarkt (OR 2,10 95% KI 1,59-2,76) var også signifikante risikofaktorer for selvrapportert atrieflimmer. Selvrapportert atrieflimmer hadde en sensitivitet på 69,7 % og positiv prediktiv verdi 49,4 %.

### **Konklusjon**

Forekomsten av atrieflimmer økte med økende alder. I tillegg til alder var kjønn, KMI, diabetes og tidligere hjerteinfarkt signifikante risikofaktorer for atrieflimmer.

## **2 Introduksjon**

### **2.1 Forekomst av atrieflimmer**

Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen og har store helsemessige og økonomiske konsekvenser i den vestlige verden (1, 2). Det finnes ingen store studier på forekomsten av atrieflimmer i Norge, men flere steder i Europa har det de siste årene blitt publisert epidemiologiske studier av atrieflimmer. En befolkningsstudie fra Rotterdam i 2006 viste en prevalens på 5,5 % hos personer over 54 år (3). En studie fra Island i 2011, basert på to tredjedeler av befolkningen over 20 år, viste at 2% har atrieflimmer (4). Med utgangspunkt i disse tallene beregnet Tveit (2011) at det i 2011 var over 70 000 personer i Norge med atrieflimmer, tilsvarende en prevalens på 1,4% i den generelle befolkningen (5). En svensk studie fra 2013 viste en prevalens av atrieflimmer på 2,9% i befolkningen over 20 år (6). Både Island og Sverige har likheter med norsk befolkningssammensetning og det må antas at funnene kan være gjeldende også i Norge. Zoni-Berisso og medarbeidere (2014) anslår i en oversiktsartikkel at prevalensen av atrieflimmer hos personer over 15-20 år i Europa er 2%, og insidensen på 0,23-0,41 pr. 1000 personår (7). Livstidsrisikoen for atrieflimmer er 1 av 4 for menn og kvinner i alderen 40 år, og endrer seg ikke nevneverdig ved økende alder grunnet den økende insidensen hos eldre (8).

Prevalensen av atrieflimmer har økt de siste årene. Stefansdottir og medarbeidere (2011) rapporterte en økning fra 1,5% til 1,9% fra 1998 til 2008 (4). Økende andel eldre i befolkningen, bedre behandling av kroniske hjertesykdommer og økt diagnostikk kan bidra til den økte forekomsten (7). Innen 2050 er det estimert at vi vil få en økning på 2,5 ganger i forekomsten av atrieflimmer (1, 4, 9).

Det finnes få studier som tar for seg selvrapportert atrieflimmer. Et søk i PubMed som inkluderte nøkkelordene "atrial fibrillation", "prevalence", "self reported" og "questionnaire" ga 36 resultater, og der var ingen store studier på prevalens av selvrapportert atrieflimmer.

### **2.2 Risikofaktorer**

Forekomsten av atrieflimmer øker med økende alder, og Rotterdamstudien viste en økning i prevalens fra 0,7% i aldersgruppen 55-59 år til hele 17,8% i aldersgruppen 85 år og eldre (3). Andre dokumenterte risikofaktorer er hypertensjon, overvekt, diabetes, hypertyreose,

klaffesykdom og hjertesvikt (1, 10-12). I tillegg til hypertensjon er det vist at økt pulstrykk er en uavhengig risikofaktor for atrieflimmer (13). Røyking og høyt alkoholinntak gir også økt risiko for atrieflimmer (11, 14, 15). De siste årene har en identifisert nye risikofaktorer og blant disse finner vi inflammasjon, metabolsk syndrom, søvnapnè og høyde (10, 16). Genetiske faktorer spiller også en rolle for utviklingen av atrieflimmer, spesielt hos pasienter som får atrieflimmer i ung alder. Både kort- og lang QT-syndrom, Brugada syndrom og arvelige kardiomyopater er assosiert med atrieflimmer (1). Ulike polymorfismer er vist å disponere for atrieflimmer, blant annet i gener som koder for ionekanaler (17), og en studie som involverte 1335 pasienter med isolert atrieflimmer (lone atrial fibrillation) viste en sammenheng mellom økt risiko for sykdommen og et område på kromosom 1q21 som koder for et kaliumkanal-protein (18). I en islandsk studie fra 2009 hvor over 700 deltagere fra Tromsøundersøkelsen deltok, så man en signifikant assosiasjon mellom SNPs på kromosom 16q22 og atrieflimmer, med en OR på 1,21 (19). Denne sekvensen er en del av ZFX3-genet som koder for en transkripsjonsfaktor (Atbf1). Fysisk aktivitet beskytter mot mange av risikofaktorene for atrieflimmer, men langvarig utholdenhetstrening har vist å gi økt risiko for atrieflimmer hos menn. En tverrsnittsundersøkelse fra 2013 som sammenlignet mannlige birkebeinsløpere i alderen 65-90 år med et utvalg fra den generelle befolkningen i samme alderskategori hentet fra Tromsøundersøkelsen, viste at langvarig utholdenhetstrening ga en økt risiko for atrieflimmer på 6,0 prosentpoeng (95% KI 0,8-11,1) (20).

### **2.3 Komplikasjoner**

Atrieflimmer er en viktig årsak til sykkelighet og dødelighet, og er assosiert med redusert livskvalitet (21). Mortalitetsraten er doblet hos de med atrieflimmer, justert for andre prediktorer for mortalitet (1, 10), og risikoen for å utvikle hjertesvikt er betydelig økt (22). Hjertesvikt er altså både en risikofaktor for, og en følgetilstand av, atrieflimmer. Hjerneslag er en av de viktigste komplikasjonene ved atrieflimmer, og risikoen for hjerneslag er den samme uavhengig av undertype av atrieflimmer (6, 23). Framinghamstudien fant i 1991 at atrieflimmer økte risikoen for hjerneslag med nesten fem ganger sammenlignet med pasienter med sinusrytme (24), og en femtedel av alle hjerneslag skyldes atrieflimmer (1). Den samme studien viste at den tilskrivbare risikoen for slag økte hos de eldste med atrieflimmer. Til sammenligning sank den tilskrivbare risikoen for slag ved andre hjertesykdommer som koronarsykdom, hypertensjon og hjertesvikt ved økende alder. De viktigste risikofaktorene for slag hos pasienter med atrieflimmer er alder, tidligere slag/TIA, diabetes, hypertensjon og

hjertesvikt (10). Det tas derfor hensyn til disse risikofaktorene i den kliniske vurderingen av nytten av antikoagulasjonsbehandling for den enkelte pasient.

De samfunnsøkonomiske konsekvensene er store, da atrieflimmer står for en betydelig andel av bruken av helseressurser. I Tyskland hadde pasienter med atrieflimmer et gjennomsnitt på 0,24 innleggelser pr. år og polikliniske konsultasjoner nesten seks ganger pr. år (7). De største kostnadene er knyttet til komplikasjoner, sykehusinnleggelser og tapt inntekt. Ericson et al. (2011) beregnet de årlige kostnadene av atrieflimmer i Sverige til å være 708 millioner € (25). Dette var trolig et underestimat, og understreker at det er nødvendig med strategier for forebygging og god behandling av sykdommen.

### **3 Problemstilling og målsetting**

Alders- og kjønnsespesifikke norske prevalensdata for atrieflimmer har så langt ikke vært publisert. Målet for denne tverrsnittsundersøkelsen er å studere forekomsten av selvrappoert atrieflimmer i Tromsø, basert på resultatene fra den sjette Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6) som ble gjennomført fra 1. oktober 2007 til 19. desember 2008. Informasjon fra spørreskjema og biologiske målinger fra Tromsø 6 vil bli brukt for å studere ulike risikofaktorer i relasjon til selvrappoert atrieflimmer. I tillegg skal samsvaret mellom selvrappoert atrieflimmer og klinisk diagnostisert atrieflimmer undersøkes, basert på journaldata fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

### **4 Materiale og metode**

Tromsøundersøkelsen er en kombinert helseundersøkelse og prospektiv studie av risikofaktorer og kroniske sykdommer i befolkningen i Tromsø (26). Den første undersøkelsen ble utført i 1974, og hensikten var da å finne årsaken til den høye forekomsten av hjerte-kar lidelser i Nord-Norge. Etterhvert har Tromsøundersøkelsens forskningsfokus utvidet seg til å omfatte også andre kroniske lidelser, og over 40,000 mennesker har deltatt i undersøkelsen en eller flere ganger (27). Fra 1974 til 2008 har det vært gjennomført seks undersøkelser, og det planlegges en ny undersøkelse i 2015 (Tromsø 7). Undersøkelsene gjennomføres av Institutt for samfunnsmedisin (ISM) i samarbeid med UNN og Tromsø kommune. 19,762 personer i aldersgruppen 30-87 år ble invitert til Tromsø 6 og av disse gjennomførte 12,984 undersøkelsen (65,7%) (26). Undersøkelsen besto av spørreskjema,

klinisk undersøkelse og biologiske målinger. I undersøkelsen har deltagerne svart på følgende spørsmål: ”Har du eller har du hatt atrieflimmer?”, og svaret på dette spørsmålet vil bli brukt til å kartlegge prevalens i forhold til alder og kjønn. Tilgang til innsamlet data er gitt av Datatilgangs- og publikasjonsutvalget (DPU) for Tromsøundersøkelsen.

#### **4.1 Uavhengige variable**

Informasjon om palpitasjoner, diabetes, røyking, alkoholbruk, fysisk aktivitet, bruk av antihypertensiva og tidligere hjerteinfarkt ble hentet fra spørreskjemaene som deltagerne fylte ut. Systolisk og diastolisk blodtrykk ble målt automatisk tre ganger, og gjennomsnittet av 2. og 3. måling ble brukt i analysene. Hjerterefrekvens ble målt automatisk og ble regnet som gjennomsnittet av 2. og 3. måling. Høyde og vekt ble målt ved undersøkelsen. Kroppsmasseindeks (KMI) ble beregnet via formelen  $KMI = \frac{m}{h^2}$ , der  $m$  er massen i kg og  $h$  er høyde i meter. Det ble tatt blodprøver for å måle serum totalkolesterol. Hypertensjon ble definert som systolisk blodtrykk  $\geq 140$  mmHg *eller* diastolisk blodtrykk  $\geq 90$  mmHg *eller* bruk av antihypertensive medikamenter. Røykevaner ble kategorisert i grupper med ”daglig røyker”, ”tidligere røyker” og ”aldri røkt”. Informasjon om alkoholvaner ble hentet fra spørsmålet ”hvor ofte drikker du alkohol?”, og i analysene ble svarene klassifisert i ”aldri”, ”av og til” ( $\leq 4$  ganger pr. måned) og ”ofte” ( $\geq 2$  ganger pr. uke). For fysisk aktivitet ble alle bedt om å angi fysisk anstrengelse i fritiden for det siste året. De hadde fire ulike svaralternativer: 1) Leser, ser på fjernsyn eller annen stillesittende beskjeftigelse; 2) Spaserer, sykler eller beveger seg på annen måte minst 4 timer i uken; 3) Driver mosjonsidrett, tyngre hagearbeid, snømåking minst 4 timer i uken; 4) Trener hardt eller driver konkurranseidrett regelmessig og flere ganger i uka. Ut fra dette ble deltagerne kategorisert til inaktive (de som svarte alternativ 1) og aktive (de som svarte alternativ 2-4). Manglende data for de ulike variablene varierte mellom 0-1,3 %, med unntak for variablene ”fysisk aktivitet” og ”palpitasjoner”, hvor det manglet data fra henholdsvis 7,8 % og 9,7 % av deltagerne som svarte på spørsmålet om selvrapportert atrieflimmer.

#### **4.2 Statistiske analyser**

Analyser ble gjort i IBM SPSS Statistics for Macintosh, versjon 22.0. Alt av datamaterialet som ble brukt til analysene ble hentet fra resultatene fra Tromsø 6. Karakteristikken av menn og kvinner med og uten atrieflimmer er oppgitt i gjennomsnitt (standarddeviasjon) eller antall

(prosentandel). Samvariasjonen mellom variablene for de med og uten selvrapportert atrieflimmer ble testet med t-tester for de kontinuerlige variablene og kji-kvadratter for de kategoriske variablene. Prevalens av atrieflimmer ble beregnet som andel av de som svarte ”ja” på spørsmålet ”har du eller har du hatt hjerteflimmer (atrieflimmer)?” i studiepopulasjonen. I tillegg ble deltagerne som svarte «ja» koblet opp til Tromsøundersøkelsens diagnoseregister som er basert på journaldata fra UNN for å se hvor mange som hadde en klinisk diagnose med atrieflimmer, uavhengig av undertype. Ved hjelp av ICD10-systemet, samt tekstsøk på ordet ”atrieflimmer” i journalene fikk pasientene registrert diagnosen samt tidspunktet for første gang diagnosen ble fastslått. Pasienter som hadde forbigående atrieflimmer bare i forbindelse med hjerteinfarkt, hjerteoperasjoner eller de siste 7 dager av livet, ble ikke inkludert. Prevalens ble beregnet i ulike alderskategorier for den totale studiepopulasjonen så vel som for menn og kvinner hver for seg. Univariate og multivariate regresjonsanalyser ble brukt for å vurdere relasjonen mellom atrieflimmer og risikofaktorer, og finne oddsratio (OR) for atrieflimmer med 95% konfidensintervall (KI). En p-verdi  $<0,05$  ble brukt som grenseverdi for statistisk signifikans. I tabellene har vi kun inkludert de risikofaktorene som ga signifikante verdier i de univariate analysene hos begge kjønn og/eller hos kvinner eller menn.

### **4.3 Arbeidsprosessen**

Jeg startet arbeidet med denne oppgaven i januar 2014 og i samråd med veileder utarbeidet jeg en problemstilling og en tidsplan fram til levering av oppgaven. Jeg startet tidlig med å lese litteratur om atrieflimmer og risikofaktorer, siden vi tidlig skulle velge hvilke variabler fra Tromsøundersøkelsen vi ønsket å inkludere i studien. Veileder søkte DPU om godkjenning for utlevering av datamaterialet, og jeg fikk utlevert datafilen med materialet i mai 2014. Stipendiat ved ISM, Sweta Tiwari, har vært biveileder i arbeidet med statistiske analyser og hjulpet meg underveis i bruken av SPSS. Jeg startet arbeidet med analysene i uke 24-25 og 33-34 i 2014, og har jobbet med både deskriptiv og analytisk statistikk. I starten brukte jeg lang tid på å gjøre analysene på flere forskjellige måter. Dette gjorde jeg delvis for å bli trygg på SPSS, delvis for å finne ut hvilke kategoriseringer som var mest hensiktsmessig å bruke for de ulike variablene hvor dette måtte gjøres. Parallelt med 5. års praksis høsten 2014 ferdigstilte jeg analysene, laget tabeller og gjorde litteratursøk. I mars 2015 startet arbeidet med å skrive, og oppgaven ble ferdigstilt i mai 2015. Gjennom hele prosessen har jeg hatt god kontakt med både veileder og biveileder i form av både møter og via e-post.



## 5 Resultater

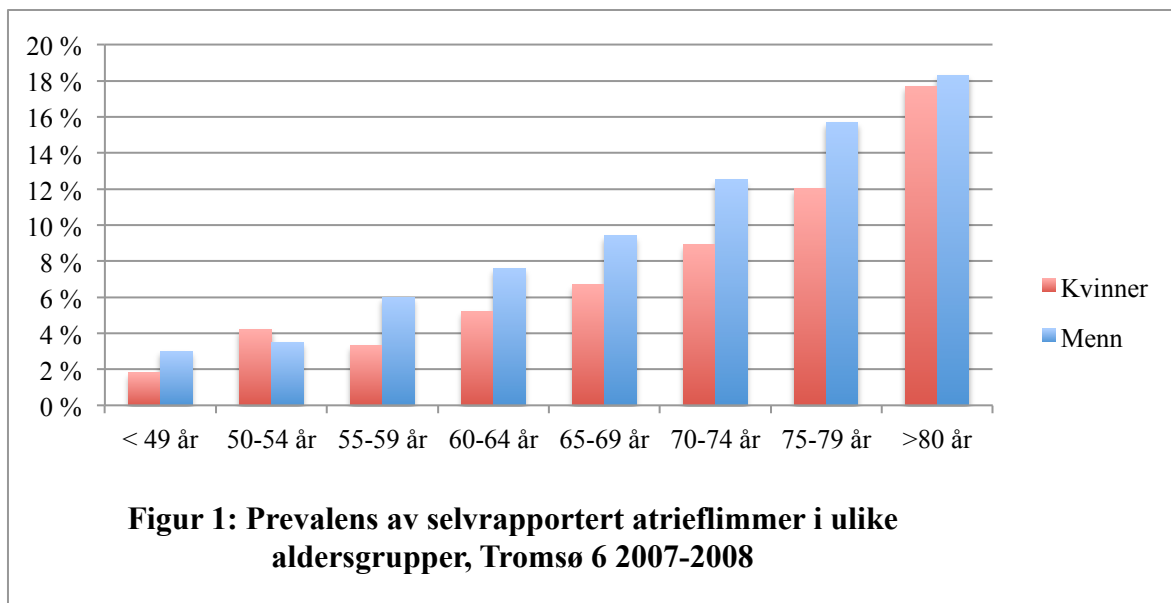
Av 12984 deltagere ga 12981 samtykke til at resultatene kunne bli brukt til medisinsk forskning. Av disse svarte 12526 (96,5 %) på spørsmålet om atrieflimmer. Alderen varierte fra 30 til 87 år, med gjennomsnittlig alder på 57 år ( $\pm 12,6$ ). 353 kvinner (5,3%) og 401 menn (6,8%) rapporterte at de hadde atrieflimmer. Karakteristika av menn og kvinner med og uten selvrappoert atrieflimmer vises i tabell 1. Kvinner med selvrappoert atrieflimmer var eldre, hadde høyere systolisk blodtrykk, KMI, høyde og vekt sammenlignet med de uten atrieflimmer. Blant kvinner med selvrappoert atrieflimmer var det flere som hadde hypertensjon, antihypertensiv behandling, palpitasjoner, diabetes og tidligere hjerteinfarkt, samt flere inaktive og avholdspersoner. Mennene med selvrappoert atrieflimmer var eldre, hadde høyere vekt og KMI, men lavere kolesterolnivå, enn mennene uten selvrappoert atrieflimmer. Flere hadde også hypertensjon, antihypertensiv behandling, palpitasjoner, diabetes og tidligere hjerteinfarkt. Det var færre daglig-røykere og flere avholdspersoner hos mennene med atrieflimmer, men også flere med et alkoholinntak  $\geq 2$  ganger pr uke. Alle disse forskjellene var statistisk signifikant.

**Tabell 1: Karakteristikk av grupper med og uten selvrapportert atrieflimmer, Tromsø 6 2007-2008**

	Kvinner		Menn	
	Ingen AF	AF	Ingen AF	AF
n	6311	353	5461	401
Alder (pr 31.12.2007)	56,8 (±12,8)	66,2 (±12,1)*	56,8 (±12,1)	65,0 (±11,1)*
Systolisk blodtrykk, mmHg	133,2 (±24,9)	141,3 (±25,8)*	137,6 (±20,3)	138,1 (±20,6)
Diastolisk blodtrykk, mmHg	74,9 (±10,1)	75,3 (±11,3)	81,1 (±10,2)	80,7 (±10,0)
Hjertefrekvens, slag pr. minutt	66,3 (±10,1)	66,2 (±13,1)	64,4 (±10,9)	64,8 (±11,5)
Serum total kolesterol, mmol/l	5,71 (±1,12)	5,64 (±1,10)	5,54 (±1,05)	5,19 (±1,11)*
KMI, vekt/høyde <sup>2</sup>	26,5 (±4,7)	27,4 (±4,6)*	27,2 (±3,7)	27,9 (±3,9)*
Høyde, cm	163,4 (±6,5)	162,3 (±6,9)*	177,0 (±6,8)	176,5 (±7,0)
Vekt, kg	70,7 (±13,0)	72,1 (±13,2)*	85,3 (±13,3)	86,9 (±13,3)*
Hypertensjon**, n(%)	2792 (44,6%)	238 (68,0%)*	2796 (51,6%)	254 (65,3%)*
Antihypertensiv behandling, n(%)				
1. Ja	1291 (20,6%)	163 (47,5%)*	1093 (20,2%)	167 (43,4%)*
2. Nei	4966 (79,4%)	180 (52,5%)*	4314 (79,8%)	218 (56,6%)*
Palpitasjoner, n(%)	1414 (25,0%)	225 (78,1%)*	678 (13,5%)	196 (57,5%)*
Diabetes, n(%)	243 (3,9%)	38 (11,3%)*	266 (4,9%)	44 (11,3%)*
Tidligere hjerteinfarkt, n(%)	144 (2,3%)	37 (11,1%)*	354 (6,5%)	82 (21,1%)*
Røyk, n(%)				
1. Aldri	2515 (40,4%)	144 (42,4%)	1850 (34,2%)	118 (29,6%)*
2. Tidligere røyker	2360 (38,0%)	138 (40,6%)	2493 (46,1%)	217 (54,5%)*
3. Daglig røyker	1343 (21,6%)	58 (17,1%)	1061 (19,6%)	63 (15,8%)*
Fysisk aktivitet, n(%)				
1. Inaktiv	1115 (19,4%)	85 (24,1%)*	1064 (20,7%)	85 (23,7%)
2. Aktiv (Bevegelse >4 t pr uke)	4635 (80,6%)	210 (59,5%)*	4087 (79,3%)	273 (76,3%)
Alkohol, n(%)				
1. Aldri	827 (13,3%)	102 (29,7%)*	397 (7,3%)	43 (10,9%)*
2. Av og til (≤ 4 ganger pr mnd)	4153 (66,9%)	180 (52,3%)*	3691 (68,1%)	250 (63,1%)*
3. Ofte (≥ 2 ganger pr uke)	1227 (19,8%)	62 (18,0%)*	1332 (24,6%)	103 (26,0%)*

\* Signifikant forskjell ( $p < 0,05$ ) mellom de med og uten selvrapportert atrieflimmer.

\*\*Hypertensjon: Systolisk blodtrykk > 140mmHg eller diastolisk blodtrykk > 90mmHg eller bruk av blodtrykkssenkende medisiner



Forekomsten av selvrapportert atrieflimmer økte med økende alder (figur 1 og tabell 2). Hos personer under 50 år var prevalensen 1,8% hos kvinner og 3,0% hos menn, mens prevalensen i aldersgruppen over 80 år var 17,7% hos kvinner og 18,3% hos menn. Menn hadde høyere forekomst av selvrapportert atrieflimmer enn kvinner i alle aldersgrupper, bortsett fra i aldersgruppen 50-54 år, med en samlet mann:kvinn-ratio på 1,28:1.

Alder	Alle			Kvinner			Menn		
	n	cases	%	n	cases	%	n	cases	%
≤ 49 år	3986	83	2,1	2147	39	1,8	1839	44	3,0
50-54 år	1166	45	3,9	647	27	4,2	519	18	3,5
55-59 år	1202	56	4,7	604	20	3,3	598	36	6,0
60-64 år	2371	150	6,3	1233	64	5,2	1138	86	7,6
65-69 år	1587	128	8,1	793	53	6,7	794	75	9,4
70-74 år	1006	107	10,6	517	46	8,9	489	61	12,5
75-79 år	723	98	13,6	418	50	12,0	305	48	15,7
≥80 år	485	87	17,9	305	54	17,7	180	33	18,3
Sum	12526	754	6,0	6664	353	5,3	5862	401	6,8

Ved multivariat regresjonsanalyse for begge kjønn samlet (tabell 3) var kjønn, alder, KMI, diabetes og tidligere hjerteinfarkt signifikant positivt assosiert med selvrappert atrieflimmer. Serum totalkolesterol viste derimot negativ assosiasjon med selvrappert atrieflimmer. Hos kvinner var alder, diabetes og gjennomgått hjerteinfarkt assosiert med selvrappert atrieflimmer, justert for andre variabler (tabell 4). Økende kolesterolnivå og et moderat forbruk av alkohol var negativt assosiert med selvrappert atrieflimmer hos kvinner. Hos menn var alder, KMI, diabetes og tidligere hjerteinfarkt signifikant assosiert med selvrappert atrieflimmer (tabell 5). Også hos menn var kolesterol negativt assosiert med selvrappert atrieflimmer, men her så en ingen signifikant assosiasjon med alkohol.

Tabell 3: Sammenhengen mellom risikofaktorer og selvrappert atrieflimmer hos begge kjønn, Tromsø 6 2007-2008				
	Univariat regresjonsanalyse		Multivariat regresjonsanalyse	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Kjønn, mann/kvinne	1,31 (1,13-1,52)	<0,0001	1,20 (1,00-1,43)	0,047
Alder pr 31.12.2007	1,06 (1,05-1,07)	<0,0001	1,05 (1,04-1,06)	<0,0001
Systolisk blodtrykk, mmHg	1,01 (1,01-1,01)	<0,0001	-	-
Serum totalkolesterol, mmol/l	0,82 (0,77-0,88)	<0,0001	0,84 (0,78-0,92)	<0,0001
KMI, vekt/høyde <sup>2</sup>	1,04 (1,03-1,06)	<0,0001	1,03 (1,00-1,05)	0,020
Høyde, cm	1,00 (0,99-1,01)	0,615	-	-
Hypertensjon	2,17 (1,86-2,54)	<0,0001	1,04 (0,86-1,27)	0,681
Diabetes	2,81 (2,20-3,60)	<0,0001	1,69 (1,26-2,27)	<0,0001
Tidligere hjerteinfarkt	4,45 (3,59-5,53)	<0,0001	2,10 (1,59-2,76)	<0,0001
Røyk				
1. Aldri				
2. Tidligere røyker	1,22 (1,03-1,44)	0,019	0,95 (0,78-1,15)	0,586
3. Daglig røyker	0,84 (0,67-1,05)	0,119	0,88 (0,68-1,14)	0,321
Fysisk aktivitet	0,71 (0,59-0,85)	<0,0001	0,84 (0,68-1,03)	0,093
Alkohol				
1. Aldri				
2. Av og til (≤ 4 ganger pr mnd)	0,46 (0,38-0,56)	<0,0001	0,81 (0,62-1,04)	0,100
3. Ofte (≥ 2 ganger pr uke)	0,54 (0,43-0,69)	<0,0001	1,02 (0,76-1,37)	0,891

p-verdi for lineær trend: Røyk p=0,210. Alkohol p=0,480

**Tabell 4: Sammenhengen mellom risikofaktorer og selvrapportert atrieflimmer hos kvinner, Tromsø 6 2007- 2008**

	Univariat regresjonsanalyse		Multivariat regresjonsanalyse	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Alder pr 31.12.2007	1,06 (1,05-1,07)	<0,0001	1,05 (1,03-1,06)	<0,0001
Systolisk blodtrykk, mmHg	1,01 (1,01-1,02)	<0,0001	-	-
Serum totalkolesterol, mmol/l	0,95 (0,86-1,04)	0,261	0,85 (0,75-0,96)	0,009
KMI, vekt/høyde <sup>2</sup>	1,04 (1,02-1,06)	0,001	1,01 (0,98-1,04)	0,641
Høyde, cm	0,98 (0,96-0,99)	0,002	-	-
Hypertensjon	2,64 (2,10-3,32)	<0,0001	1,15 (0,85-1,57)	0,371
Diabetes	3,18 (2,21-4,56)	<0,0001	1,83 (1,18-2,84)	0,007
Tidligere hjerteinfarkt	5,34 (3,65-7,80)	<0,0001	2,72 (1,68-4,39)	<0,0001
Røyk				
1. Aldri				
2. Tidligere røyker	1,02 (0,80-1,30)	0,864	1,14 (0,85-1,51)	0,388
3. Daglig røyker	0,75 (0,55-1,03)	0,076	1,03 (0,71-1,50)	0,872
Fysisk aktivitet	0,59 (0,46-0,77)	<0,0001	0,85 (0,63-1,15)	0,288
Alkohol				
1. Aldri				
2. Av og til (≤ 4 ganger pr mnd)	0,35 (0,27-0,45)	<0,0001	0,63 (0,45-0,88)	0,007
3. Ofte (≥ 2 ganger pr uke)	0,41 (0,30-0,57)	<0,0001	0,81 (0,54-1,23)	0,330

p-verdi for lineær trend: Røyk p=0,904. Alkohol p=0,435

**Tabell 5: Sammenhengen mellom risikofaktorer og selvrappert atrieflimmer hos menn, Tromsø 6 2007-2008**

	Univariat regresjonsanalyse		Multivariat regresjonsanalyse	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Alder pr 31.12.2007	1,06 (1,05-1,07)	<0,0001	1,05 (1,04-1,06)	<0,0001
Systolisk blodtrykk, mmHg	1,00 (1,00-1,01)	0,603	-	-
Serum totalkolesterol, mmol/l	0,73 (0,66-0,80)	<0,0001	0,83 (0,74-0,93)	0,002
KMI	1,05 (1,02-1,07)	<0,0001	1,05 (1,01-1,08)	0,005
Høyde, cm	0,99 (0,98-1,01)	0,232	-	-
Hypertensjon	1,77 (1,42-2,19)	<0,0001	0,97 (0,75-1,25)	0,792
Diabetes	2,49 (1,77-3,48)	<0,0001	1,53 (1,03-2,28)	0,037
Tidligere hjerteinfarkt	3,84 (2,94-5,01)	<0,0001	1,93 (1,38-2,70)	<0,001
Røyk				
1. Aldri				
2. Tidligere røyker	1,37 (1,08-1,72)	0,009	0,83 (0,63-1,08)	0,164
3. Daglig røyker	0,93 (0,68-1,28)	0,656	0,76 (0,53-1,10)	0,143
Fysisk aktivitet	0,84 (0,65-1,08)	0,165	0,85 (0,64-1,12)	0,244
Alkohol				
1. Aldri				
2. Av og til ( $\leq 4$ ganger pr mnd)	0,63 (0,45-0,88)	0,007	1,11 (0,73-1,69)	0,634
3. Ofte ( $\geq 2$ ganger pr uke)	0,71 (0,49-1,04)	0,077	1,37 (0,87-2,16)	0,177

p-verdi for lineær trend: Røyk p=0,097. Alkohol p=0,098.

Tabell 6		Diagnostisert atrieflimmer ved UNN før 20.12.2008		
Selvrappert atrieflimmer (2007-2008)		Ja	Nei	Sum
	Ja	372	381	753
	Nei	162	11608	11770
	Sum	534	11989	12523

Av 753 personer med selvrapportert atrieflimmer hadde 372 en validert klinisk atrieflimmerdiagnose i sykehusjournaler, basert på data fra Tromsøundersøkelsens diagnoseregister (tabell 6). 162 personer som hadde en registrert atrieflimmerdiagnose på undersøkelsestidspunktet, rapporterte det ikke i undersøkelsen. Hvis vi bruker selvrapportert atrieflimmer som test og sammenligner med de med verifisert diagnose ved UNN, ser vi at sensitiviteten er 69,7 %, med andre ord har 69,7 % av dem med diagnosen atrieflimmer svart på spørreskjemaet at de har det. Positiv prediktiv verdi eller sannsynligheten for å ha en atrieflimmerdiagnose fra sykehuset var 49,4 % hos de med selvrapportert atrieflimmer. Spesifisiteten eller andelen som svarte nei på spørsmålet om atrieflimmer blant dem som ikke hadde diagnosen atrieflimmer var 96,8 %. Negativ prediktiv verdi eller sannsynligheten for at en person som svarte nei på spørsmålet om de har atrieflimmer ikke har diagnosen atrieflimmer var 98,6 %. 23 av personene med selvrapportert atrieflimmer, men uten en diagnose ved sykehuset ved undersøkelsestidspunktet fikk en diagnose ved UNN før 16.03.12 (tabell 7).

Tabell 7		Diagnostisert atrieflimmer ved UNN 20.12.2008 – 15.03.12		
Selvrapportert atrieflimmer (2007-2008)		Ja	Nei	Sum
	Ja	23	730	753
	Nei	222	11548	11770
	Sum	245	12278	12523

## 6 Diskusjon

### 6.1 Prevalens og risikofaktorer

Denne studien viste at prevalensen av selvrapportert atrieflimmer øker med økende alder. Den laveste forekomsten så vi hos kvinner under 50 år med en forekomst på 1,8%, mens menn over 80 år hadde en forekomst på hele 18,3%. Forekomsten av atrieflimmer er høyere hos menn enn hos kvinner, og Zoni-Berisso et al. (2014) angir en mann:kvinne-ratio på 1,2:1 (7). Dette stemmer godt overens med våre resultater som ga en mann:kvinne-ratio på 1,28:1. Justert for andre variabler var alder, mannlig kjønn, KMI, diabetes og tidligere hjerteinfarkt signifikant positivt assosiert med atrieflimmer.

Hypertensjon og hjertesykdom er godt dokumenterte risikofaktorer for atrieflimmer (15). I denne studien var hypertensjon en signifikant risikofaktor for selvrapportert atrieflimmer i de univariate analysene, men da vi justerte for de andre variablene fant vi ikke lenger en signifikant assosiasjon. Hjertesykdom assosiert med atrieflimmer omfatter blant annet hjertesvikt, venstre ventrikkelhypertrofi, klaffesykdom og koronarsykdom (15, 28-30). I denne studien brukte vi variabelen ”tidligere hjerteinfarkt” som var signifikant assosiert med selvrapportert atrieflimmer hos begge kjønn. Vi hadde ikke andre mål på hjertesykdom.

KMI ga signifikant positiv assosiasjon med selvrapportert atrieflimmer hos menn, men ikke hos kvinner. Overvekt og økt kroppsoverflate øker risikoen for atrieflimmer (12, 16), og Wanahita og medarbeidere fant i en metaanalyse fra 2008 at fedme ( $KMI >30 \text{ kg/m}^2$ ) ga en relativ risiko for atrieflimmer på 1,49 (95% KI 1,36-1,64), sammenlignet med personer med  $KMI <30 \text{ kg/m}^2$  (31). I tillegg viste de at risikoen for atrieflimmer økte parallelt med økende KMI. Den økte risikoen for atrieflimmer kan delvis være forårsaket av økt atrievolum og økt størrelse av venstre atrium (32, 33). Overvekt er forbundet med insulinresistens, og diabetes har tidligere vært vist å være en uavhengig risikofaktor for atrieflimmer (15). I denne studien var diabetes signifikant assosiert med selvrapportert atrieflimmer hos begge kjønn. Nyrnes og medarbeidere (2013) fant i en prospektiv studie at diabetes ga signifikant økt risiko for atrieflimmer hos kvinner, men ikke hos menn. KMI ga signifikant økt risiko for atrieflimmer hos begge kjønn (34). Dennes studien var også basert på Tromsøundersøkelsen, men i tillegg til at endepunktet var forskjellig var det også var noen ulikheter i studiepopulasjonene. Deltagerne i Nyrnes' studie ble fulgt opp fra 1994, var yngre, hadde lavere KMI og det var færre med hypertensjon og diabetes enn i vår studiepopulasjon.

Fysisk aktivitet var ikke signifikant assosiert med atrieflimmer. Tidligere studier har vist en sammenheng mellom langvarig utholdenhetstrening hos eldre menn og atrieflimmer (20). Mozaffarian og medarbeidere viste i 2008 et U-formet mønster mellom intensiteten under trening og insidensen av atrieflimmer, der moderat intensitet under trening ga en signifikant lavere risiko for atrieflimmer. Høyintensitetstrening ga en ikke signifikant lavere risiko for atrieflimmer sammenlignet med personer som ikke trente (35). Det kan derfor argumenteres for at det burde være en egen kategori for de med høyest aktivitetsnivå i studien vår, men det var så få med et høyt nivå av fysisk aktivitet at det ville blitt en for liten gruppe til å få pålitelige resultater.



Hos kvinner var et moderat alkoholforbruk assosiert med lavere prevalens av selvrapportert atrieflimmer. Dette er noe overraskende når en sammenligner med andre studier som har vist at alkohol er assosiert med høyere prevalens av atrieflimmer. Overstadig drikking er tidligere vist å øke risikoen for atrieflimmer, og allerede på syttitallet ble begrepet *Holiday heart syndrome* tatt i bruk etter at en hadde sett en sammenheng mellom akutt alkoholforgiftning og arytmier, typisk i helger eller høytider (36). Et høyt alkoholinntak over tid er også vist å gi økt risiko for atrieflimmer (11, 14), men i en svensk prospektiv studie fra 2014 ga også et moderat forbruk (1-3 enheter pr. dag) økt risiko for atrieflimmer (37). Den samme studien undersøkte også assosiasjonen mellom type alkohol og atrieflimmer og fant at et inntak på >14 enheter vin og brennevin pr. uke var signifikante risikofaktorer for atrieflimmer, mens øl ikke ga noen signifikant assosiasjon. I denne studien har vi dog kun tatt hensyn til frekvensen av alkoholinntaket, men ikke til mengde eller type alkohol som inntas.

Serum totalkolesterol var negativt assosiert med atrieflimmer. I denne studien har vi ikke justert for kolesterolsenkende behandling, noe som kan være en konfunderende faktor. Dette inverse forholdet mellom kolesterolnivå og risikoen for atrieflimmer er imidlertid også vist i andre studier (34, 38), uten at en har funnet en forklaring for dette. ARIC-studien fra 2012 fulgte opp over 13,000 personer over 18 år, og viste at økt LDL-nivå og totalkolesterol ga en lavere insidens av atrieflimmer, uavhengig av andre risikofaktorer. Den viste også at det ikke er noen assosiasjon mellom lipidsenkende medikamenter og risikoen for atrieflimmer (38).

Nyrnes og medforfattere (2013) fant at palpitasjoner var en risikofaktor for atrieflimmer, med en HR for atrieflimmer på 1,62 (95% KI 1,29-2,02) hos kvinner og 1,91 (95% KI 1,13-1,74) hos menn (34). Fra tabell 1 ser vi at kvinner generelt opplevde mer palpitasjoner enn menn, men for begge kjønn var det en betydelig høyere andel blant de med selvrapportert atrieflimmer som hadde opplevd palpitasjoner det siste året, sammenlignet med de uten atrieflimmer. Palpitasjoner kan være et symptom på atrieflimmer i seg selv, og i en tverrsnittundersøkelse som denne er det ikke mulig å vurdere om atrieflimmer er utfallet av palpitasjoner eller omvendt. Derfor inkluderte vi ikke palpitasjoner som variabel i regresjonsanalysene.

## 6.2 Styrker og svakheter ved studien

En styrke ved denne studien er den store studiepopulasjonen, basert på den generelle befolkningen over 30 år i Tromsø. Universitetssykehuset Nord-Norge er det eneste sykehuset i området, og de fleste som har vært tilknyttet spesialisthelsetjenesten for atrieflimmer vil derfor være registrert der.

En potensiell svakhet med denne studien er bruken av selvrapportert atrieflimmer som mål på atrieflimmer. Det er vanskelig å vurdere validiteten til selvrapportert atrieflimmer, da palpitasjoner og andre symptomer i brystregionen kan feiltolkes som atrieflimmer og dermed gi falske positive resultater. På den andre siden er det mange med atrieflimmer som ikke har symptomer på dette og dermed kan man ha mange udiagnostiserte tilfeller. Soliman et al. (2011) viste at selvrapportert atrieflimmer har like god prognostisk verdi for hjerneslag som EKG-påvist atrieflimmer (39). Selv om dette ikke direkte kan knyttes til validiteten av selvrapportert atrieflimmer som riktig diagnose per se, har det stor klinisk betydning da risikoen for hjerneslag er den viktigste faktoren å avdekke hos den enkelte pasient. Vi har brukt data fra sykehusjournaler for å beregne samsvaret mellom personer med selvrapportert atrieflimmer og dem som har en verifisert diagnose. Likevel vet vi at noen pasienter med atrieflimmer behandles utelukkende i førstelinjetjenesten. En studie fra Storbritannia i 1997 viste at kun en tredjedel av atrieflimmerpasienter hos allmennpraktikere hadde vært innlagt på sykehus (40). Fra Göteborg i Sverige ble det i 2013 meldt at 22 % av pasienter med atrieflimmer er behandlet utelukkende i primærhelsetjenesten (6).

Med en spesifisitet på 96,8 % og negativ prediktiv verdi på 98,6 % i denne tverrsnittsundersøkelsen egner selvrapportert atrieflimmer seg godt til å luke ut personer uten sykdommen. Derimot ser vi at bare 49,4 % av personene med selvrapportert atrieflimmer hadde en klinisk validert diagnose ved sykehuset. Det blir som å slå mynt eller krone. Noen av dem uten en sykehusdiagnose har trolig ikke atrieflimmer, men ut fra tallene vi har sett fra Storbritannia og Sverige er det nærliggende å tro at noen blir behandlet bare i førstelinjetjenesten, og at data fra sykehuset ikke er nok for å vurdere validiteten av selvrapportert atrieflimmer som diagnose. Det optimale hadde vært å inkludere data fra førstelinjetjenesten i en slik vurdering. Sensitiviteten av selvrapportert atrieflimmer var 69,7 %. Det betyr at nesten en tredjedel av pasienter med en klinisk validert diagnose på sykehuset svarte "nei" på spørsmålet om atrieflimmer, selv om de har fått påvist sykdommen. Dette

indikerer at validiteten av selvrapportert atrieflimmer ikke er god nok, og kan blant annet skyldes at pasienten ikke er bevisst sin egen sykehistorie, eller at informasjonen pasienten får fra sykehuset ikke er god nok. Som nevnt er risikoen for hjerneslag viktig å avdekke hos pasienter med atrieflimmer, og det er viktig at betydningen av en atrieflimmerdiagnose ikke underkommuniseres. Det kan gi alvorlige konsekvenser dersom pasientene ikke får nødvendig antikoagulasjonsbehandling. I våre resultater kommer det også frem at 23 personer med selvrapportert atrieflimmer, men som ikke var registrert med diagnosen i sykehusjournalene på undersøkelsestidspunktet fikk diagnosen i løpet av drøye tre år etter undersøkelsen. Dette kan bety at de allerede hadde diagnosen uten å ha vært i kontakt med sykehuset ennå, eller at de hadde begynnende symptomer på atrieflimmer som senere ble verifisert.

## **7 Konklusjon**

I denne tverrsnittsundersøkelsen fant vi at forekomsten av selvrapportert atrieflimmer økte med økende alder og var høyere hos menn enn hos kvinner. I tillegg viste KMI, diabetes og tidligere hjerteinfarkt signifikant positiv assosiasjon med selvrapportert atrieflimmer. Økende verdier av serum totalkolesterol viste en negativ assosiasjon. Sammenlignet med klinisk validert diagnose på sykehuset hadde ikke selvrapportert atrieflimmer god nok nøyaktighet som diagnose, med en sensitivitet på 69,7 % og positiv prediktiv verdi på bare 49,4 %. Med en spesifisitet på 96,8 % og en negativ prediktiv verdi på 98,6 % kan selvrapportert atrieflimmer brukes for å luke ut dem uten sykdommen, men er ikke god nok til å fange opp de med atrieflimmer.

## 8 Referanser

1. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology*. 1998;82(8A):2N-9N.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
4. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13(8):1110-7.
5. Tveit A. Atrieflimner i Norge 2011: Del 1 av 2: Økning i forekomst og endringer i antitrombotisk behandling og frekvenskontroll. *Hjerteforum*. 2011;24(3):10-4.
6. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*. 2013;274(5):461-8.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.
10. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008;92(1):17-40, ix.
11. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 2004;93(6):710-3.
12. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118(5):489-95.
13. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2007;297(7):709-15.
14. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2005;112(12):1736-42.
15. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study*. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
16. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1113-20.

17. Mestroni L. Genomic medicine and atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2193-6.
18. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nature genetics*. 2010;42(3):240-4.
19. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nature genetics*. 2009;41(8):876-8.
20. Myrstad M, Lochen ML, Graff-Iversen S, Gulsvik AK, Thelle DS, Stigum H, et al. Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports*. 2013.
21. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448 e1-19.
22. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64.
23. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2156-61.
24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
25. Ericson L, Bergfeldt L, Bjorholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2011;12(5):479-87.
26. Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Njolstad I. The sixth survey of the Tromso Study (Tromso 6) in 2007-08: collaborative research in the interface between clinical medicine and epidemiology: study objectives, design, data collection procedures, and attendance in a multipurpose population-based health survey. *Scand J Public Health*. 2013;41(1):65-80.
27. UiT Norges arktiske universitet. Om Tromsøundersøkelsen [Internet]. 2015 [cited 2015 2015.03.24]. Available from: [http://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p\\_document\\_id=367276&sub\\_id=377865](http://uit.no/forskning/forskningsgrupper/sub?p_document_id=367276&sub_id=377865).
28. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *The American journal of cardiology*. 2011;107(1):85-91.
29. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
30. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106(6):1012-9.
31. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *American heart journal*. 2008;155(2):310-5.

32. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
33. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nyrnes A, Heggelund G, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010. *Heart*. 2015.
34. Nyrnes A, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Lochen ML. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(5):729-36.
35. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-7.
36. Tonelo D, Providencia R, Goncalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101(2):183-9.
37. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):281-9.
38. Lopez FL, Agarwal SK, Macle hose RF, Soliman EZ, Sharrett AR, Huxley RR, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):155-62.
39. Soliman EZ, Howard G, Meschia JF, Cushman M, Muntner P, Pullicino PM, et al. Self-reported atrial fibrillation and risk of stroke in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke*. 2011;42(10):2950-3.
40. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47(418):285-9.