

# EPIDEMIOLOGISK ATRIEFLIMMERFORSKNING I TROMSØUNDERSØKELSEN. HVA HAR VI LÆRT?

*Maja-Lisa Løchen<sup>1,2</sup> og Sweta Tiwari<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø Norges arktiske universitet, <sup>2</sup>Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge*

Tromsøundersøkelsen er Norges lengste, mest omfattende og best besøkte epidemiologiske befolkningsundersøkelse gjennom mer enn 40 år. Forskningen har gitt oss viktig kunnskap om helse og sykdom og bidrar til bedre pasientbehandling, nasjonalt og internasjonalt. Atrieflimmerforskning har bidratt til ny kunnskap om utbredelse og risikofaktorer.

Mer enn 45 000 tromsøværing har deltatt i en eller flere av de sju undersøkelsene (Tromsø 1-7) som er gjennomført siden 1974. 18 510 personer har deltatt tre eller flere ganger. Den store oppslutningen har sikret kvaliteten på helseundersøkelsen og de vitenskapelige resultatene (1). Mer enn 140 PhD-prosjekter har benyttet data fra Tromsøundersøkelsen, og over 60 PhD-prosjekter pågår. Helt siden starten utgjorde hjerteforskningen kjernen i Tromsøundersøkelsen. Til å begynne med var det fokus på hjerteinfarkt, men i 2005 begynte man å samle endepunktdata knyttet til atrieflimmer også, fordi man ante konturene av en atrieflimmerepidemi i befolkningen (2). Denne artikkelen forteller om bakgrunnen for Tromsøundersøkelsen og hvordan forskningen er organisert generelt i Tromsøundersøkelsen og spesielt for atrieflimmer. Det gis også en oversikt over noen av resultatene innen atrieflimmerforskningen (tabell).

## **Tromsøundersøkelsens bakgrunn og organisering**

Epidemien av hjerte- og karsykdom i hele den vestlige verden rammet Nord-Norge særlig hardt. I 1960-årene ble det kjent at det var en overraskende høy hjerte- og kardødelighet i Troms og Finnmark da man

for første gang fikk fylkesvise dødelighetstall. Tromsøundersøkelsen ble startet av klinikere og forskere ved det nyopprettede Universitetet i Tromsø (nå UiT - Norges arktiske universitet eller UiT) i 1974 med hensikt å kartlegge årsakene til den høye dødeligheten, overvåke risikofaktorer og forebygge sykdom (3-6). Samarbeidspartnere var Regionsykehuset i Tromsø (nå Universitetssykehuset Nord-Norge eller UNN), Fylkeslegen i Troms og kommunehelsetjenesten i Tromsø.

Viktige funn fra den første undersøkelsen (Tromsø 1) var at årsaken til den høye dødeligheten av hjerte- og karsykdom kunne tilskrives høyt nivå av de tre klassiske risikofaktorene røyking, kolesterol og blodtrykk. Siden har man sett stor nedgang i disse risikofaktorene, hjerte- og kardødeligheten har falt og analyser viser at dødelighetsnedgangen pga. hjerteinfarkt primært skyldes nedgang i infarktsinsidens og plutselig død utenfor sykehus, og ca. 66 % kan tilskrives reduksjon i antall personer som røyker, blodtrykk og kolesterol (7). Siden har nye runder blitt gjennomført hvert 6. - 7. år med den sjuende datainnsamlingen (Tromsø 7) som ble gjennomført i 2015-16 som den hittil mest omfattende. Alle innbyggere som var 40 år eller eldre ble invitert, og 21 083 kvinner og menn møtte (65 % av de inviterte). Preliminære analyser viser fortsatt nedgang i de klassiske risikofaktorene røyking, kolesterol og blodtrykk, mens vekten øker, særlig hos de yngste. Høyt antall fremmøtte, repeterte datainnsamlinger over lang tid og det store dataomfanget gjør kohorten meget attraktiv som forskningsressurs både nasjonalt og internasjonalt. Den er et folkehelsebarome-

Tabell. Publikasjoner om atrieflimmer (AF) fra Tromsøundersøkelsen (Tromsø Study 3,4,5,6)

Publikasjonsår forfatter	Tittel	Tromsø Study, studie- design	Menn (n)	Kvinner (n)	Alder (år)	Opp- følging (år)	Resultat (assosiasjon med AF)
2009 Gudbjartsson et al	A sequence variant in ZFH3 on 16Q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke	Tromsø 4, Island, USA kasus kontroll	Tromsø: 720 kasus 725 kontrollpersoner				En ny genvariant (OR = 1,21,95% KI 1,14-1,29)
2010 Holm et al	Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration	Tromsø 4, Island, kasus kontroll	Tromsø: 720 kasus 725 kontrollpersoner				Flere nye genvarianter (OR = 0,92, 95 % KI 0,87-0,96)
2012 Nyrnes et al	Inflammatory biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation. An eleven-year follow-up of 6315 men and women: the Tromsø Study	Tromsø 4, prospektiv	3093	3222	Gjennomsnitt 60	Gjennomsnitt 10,9	hs-CRP (HR 1,14, 95 % KI 1,02-1,28) og WBC kvartiler for menn (p= 0,007) og alle (p= 0,004)
2012 Nyrnes et al	Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø Study	Tromsø 4, prospektiv	10906	11909	Gjennomsnitt 46	Gjennomsnitt 11,1	Palpitasjon (HR 1,91, 95 % KI 1,54-2,35) for menn og (HR 1,62, 95 % KI 1,29-2,02) for kvinner
2013 Hald et al	Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: The Tromsø study	Tromsø 4, 5, 6, prospektiv	14211	15756	25-97	Median 15,7	VTE (HR 1,63, 95% KI 1,22-2,17)
2014 Myrstad et al	Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice	Tromsø 6, tverrsnitt	2277	0	Gjennomsnitt 68,9 For birkebeinere, 71,6 for ktr. fra Tromsø	Tverrsnitt	Utholdenhets-trening (pp 6,0, 95 % KI 0,8-11,1) økt risiko for AF
2014 Nyrnes et al	Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromsø Study	Tromsø 4, prospektiv	3090	3218	Gjennomsnitt 60	Gjennomsnitt 10,8	SUA (HR 1,17, 95 % KI 1,02-1,36) hos men og HR 1,40, 95% CI 1,14-1,72) hos kvinner
2014 Angell et al	Prevalens og risiko- faktorer for selv-rapportert atrieflimmer hos menn og kvinner -Tromsøundersøkelsen	Tromsø 6, tverrsnitt	5862	6664	30-87, gjennomsnitt 57	Tverrsnitt	Prevalens 5,3 % kvinner, 6,8 % menn
2015 Enga et al	Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study	Tromsø 4, 5, 6, prospektiv	14212	15756	25-97	Median 15,6	VTE (HR 1,43, 95 % KI 1,43-1,99)

2015 Tiwari et al	Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010	Tromsø 4, prospektiv	1170	1236	Gjennomsnitt 62,6	16	Svært forstørret LA (HR 4,2, 95 % KI 2,7-6,5), abnorm mitral dopplerflow (HR 1,3, 95 % KI 1,0-1,6)
2016 Morseth et al	Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study	Tromsø 3, Prospektiv	10300	10184	Gjennomsnitt 39,1 men, 36,9 women	20	Moderat aktiv/inaktiv (HR 0,81, 95 % KI 0,68-0,96), intens aktiv/inaktiv (HR 1,37, 95 % KI 0,77-2,43)
2016 Nyrnes et al	Atrial fibrillation in The Tromsø Study 1994-2007. Risk factors, occurrence and gender differences. Thesis	Tromsø 4, tverrsnitt	23000		25-97		AF-prevalens 3 % (menn), 2,2 % (kvinner)
2016 Sharashova et al	Resting heart rate predicts incident myocardial infarction, atrial fibrillation, ischaemic stroke and death in the general population: the Tromsø Study	Tromsø 4, 5, 6, prospektiv	11773	12716	25 år og eldre	18	20 bpm økt RHR (HR 1,14, 95 % KI 1,02-1,27)
2016 Tiwari et al	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score, left atrial size and atrial fibrillation as stroke risk factors in the Tromsø Study	Tromsø 4, prospektiv	1413	1431	Gjennomsnitt 59,3	Gjennomsnitt 15,5	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-skåre ≥ 1 og stort LA (OR 9,4, 95 % KI 5,3 -16,4) - økt risiko for slag uavhengig av AF eller ikke AF
2017 Gudbjartsson et al	A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation	Tromsø 4, Island, Hong Kong, kasus kontroll					En genvariant øker risiko for arvelig AF for 30 år
2017 Sharashova et al	Resting heart rate trajectories and myocardial infarction, atrial fibrillation, ischaemic stroke and death in the general population: The Tromsø Study	Tromsø 3, 4, 5, prospektiv	6898	7310		12	20 bpm økning (HR 1,14, 95 % KI 1,02-1,27) for menn
2017 Tiwari et al	Atrial fibrillation is associated with cognitive decline in stroke-free subjects: the Tromsø Study	Tromsø 5,6, prospektiv	Hele kohorten 2160, sub-gruppe 1071	Hele kohorten 2823, Sub-gruppe 1420	Gjennomsnitt 65,4	6	Større reduksjon i tappetest over 7 år ved AF (5,3 taps/10 sek, 95 % KI 3,9-6,7) enn ikke AF (3,8 taps/10 sek, 95 % KI 3,5-4,1)

2018 Ball et al	Sex differences in the impact of body mass index on the risk of future atrial fibrillation: insights from the longitudinal population-based Tromsø study	Tromsø 3,4, prospektiv	Hele kohorte 11673, Subgruppe 7158	Hele kohort 13126, Subgruppe 7494	Gjennomsnitt 45,5	Gjennomsnitt 15,7	Lav BMI (HR 0,75, 95% KI 0,70–0,81) høy BMI (HR 4,42, 95% KI 3,00–6,53) menn; signifikant noe svakere sammenheng for kvinner. BMI økning 4 kg/m <sup>2</sup> (10 år) (HR 1,23, 95% KI, 1,07–1,41) kvinner
2018 Hald et al	Atrial fibrillation and cause-specific risks of pulmonary embolism and ischemic stroke	Tromsø 4, 5, 6, prospektiv	14097	15685	Gjennomsnitt 45 uten AF, 62,4 med AF	Median 17,6	PE (HR 1,72, 95 % KI 1,10–2,71); IS (HR, 2,45, 95 % KI 2,05–2,92)
2018 Nielsen et al	Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development	Tromsø 4, kasus kontroll	1158 kasus 5393 kontrollpersoner				To nye genvarianter
2018 Sharshova et al	Long-term systolic blood pressure trajectories predict risk of incident atrial fibrillation in a general population cohort study	Tromsø 3, 4, 5, prospektiv	7687	8429		27	Hypertensiv (HR 1,51, 95 % KI 1,09–2,10) menn, (HR 1,87, 95 % KI 1,25–2,80) kvinner
2018 Thorolfsson et al	Coding variants in RPL3L and MYZAP increase risk of atrial fibrillation	Tromsø 4, kasus kontroll	714 kasus 698 kontrollpersoner				Nye genvarianter

\* AF: atrieflimmer, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, HR: hazard ratio, WBC: leukocytter, VTE: venøs tromboembolisme, PP: prosentpoeng, SUA: serum-urinsyre, LA: venstre atrium, bpm: hjerterefrekvens, RHR: hvilepuls, BMI: kroppsmasseindeks, PE: lungeemboli, OR: odds ratio, IS: iskemisk slag, SNV: single nukleotidvariant.

ter som kartlegger risikofaktorer og sykdom og gir grunnlag for endringer i helseatferd for befolkningen.

I dag er Tromsøundersøkelsen en felles forskningsinnsatsning for UiT, UNN og Helse Nord som er organisert som en kjernefasilitet og finansieres av UiT, Helse Nord, Troms fylkeskommune og Helse- og omsorgsdepartementet. Undersøkelsen er forankret på Institutt for samfunnsmedisin ved Det helsevitenskapelige fakultet på UiT. Det utføres en rekke kliniske og andre substudier, og man deltar i flere lokale, nasjonale og internasjonale konsortier. Det samles inn kliniske data som blodtrykk, høyde, vekt, EKG-funn og ekkokardiografiske parametre, omfattende spørreskjemadata samt biologiske prøver fra blod, spytt, urin

og avføring. Nærmere 1 million biologiske prøver er lagret i biobanken ved fakultetet, og forskningsdata er lagret i databasesystemet EUTRO ved UiT. Det foretas regelmessige koblinger til dødsårsaksregisteret og de lokale endepunktregistre for hjerteinfarkt, hjerneslag, atrieflimmer og trombose.

Atrieflimmerdiagnosen krever dokumentasjon med EKG og dato for diagnosen. Den stilles på bakgrunn av samtykke til oppfølging i UNNs pasientjournaler der utgangspunktet er gjennomgang av alle kardiovaskulære utskrivningsdiagnoser og polikliniske diagnoser for hjerteinfarkt, hjerneslag og arytmier (ICD-10 I47, I48). Det betyr at personer som bare har vært hos fastlegen og der det ikke foreligger for eksempel et henvisningsskriv med doku-

mentert atrieflimmer i sykehusjournalen, ikke vil komme med i registeret.

I tillegg til hjerte- og karsykdommer forskes det nå på en rekke andre sykdommer som diabetes og andre hormon-sykdommer, nyresykdom, lungesykdom, tannhelse, osteoporose, psykisk helse, kognitiv funksjon, demens, hematologiske sykdommer, miljø- og arbeidsmedisin, øyesykdommer, infeksjoner, antibiotikaresistens, kreft, smerte og helsetjenesteforbruk. Tromsøundersøkelsen egner seg spesielt godt til forskning og kompetansebygging innen spesialist- og primærhelsetjenesten, og leger er ansvarlig for over halvparten av de doktorgradsavhandlingene (nå PhD) som har benyttet data fra Tromsøundersøkelsen.

## Palpitasjoner, EKG og senere atrieflimmer

Prevalensen av atrieflimmer er økende i Norge og andre vestlige land, og atrieflimmer er den viktigste risikofaktoren for hjerneslag. Atrieflimmer er en heterogen sykdom med en rekke ulike kausale og øvrig bidragende risikofaktorer, og mange epidemiologiske forhold ved atrieflimmer er forholdsvis lite utforsket i et populasjonsperspektiv. Tromsøundersøkelsen har gitt mulighet til å utforske en del aspekter knyttet til atrieflimmers epidemiologi. I Tromsøundersøkelsen var prevalensen av atrieflimmer blant til sammen 17433 personer i alderen 25 år og eldre 3,3 % hos menn og 2,2 % hos kvinner hos kohorten fra Tromsø 4 i 1994-95 etter avsluttet oppfølging 11 år senere (8). I aldersgruppen 70-79 år hadde 15 % av kvinnene og 19,5 % av mennene atrieflimmer. Insidensen i samme tidsperiode var 3 % hos kvinner og 4,2 % hos menn.

Allerede i Tromsø 3 ble det vist at forekomsten av selvopplevd hjertebank siste år var 12 % blant menn og 17 % blant kvinner, at symptomet økte med alder og at mange hadde EKG-verifiserte arytmier uten at de merket det selv (9, 10). Så ble det undersøkt senere om selvrapportert hjertebank eller palpitasjoner predikerer senere atrieflimmer (2). Deltakerne i Tromsø 4 var noe eldre (25-96 år) enn i Tromsø 3, og her hadde 27 % av kvinnene og 18 % av mennene opplevd hjertebank siste året. De

om lag 23000 personene som ikke allerede hadde hatt atrieflimmer, ble så fulgt i 11 år, og da var det 4,7 % av kvinnene og 7,2 % av mennene med tidligere selvrapportert hjertebank som hadde fått påvist atrieflimmer. Alle de statistiske analysene er utført med multivariable modeller justert for andre risikofaktorer. Hasardratio (HR) for atrieflimmer ved hjertebank var 1,6 (95 % konfidensintervall (KI) 1,3-2,0) for kvinner og 1,9 (1,5-2,4) for menn. Til sammenligning var det 2,4 % av kvinnene og 3,6 % av mennene uten hjertebank som også utviklet atrieflimmer. Med andre ord hadde menn som opplevde hjertebank ca. 90 % økt risiko for å få dokumentert atrieflimmer, dvs. nesten en dobling av risikoen, i forhold til menn uten hjertebank. Kvinnene med hjertebank hadde ca. 60 % økt risiko. Det var også kjønnsforskjeller knyttet til betydningen av de øvrige risikofaktorene, der koronarsykdom og overvekt var sterkere risikofaktorer hos menn, hypertensjon sterkere risikofaktor hos kvinner og diabetes mellitus predikerte atrieflimmer bare hos kvinner. Hos kvinner med hypertensjon var HR for atrieflimmer 1,98 (95 % KI 1,46-2,69) og for menn var HR 1,40 (1,13-1,74). De kliniske implikasjonene av disse funnene kan være at det er viktig å følge opp personer med hypertensjon med tanke på å forebygge atrieflimmer. Men dataene våre kan ikke si noe om personer med behandlet hypertensjon i forhold til retningslinjer over tid minsker risikoen for atrieflimmer i forhold til dem med hypertensjon som ikke er like godt behandlet. En annen klinisk implikasjon kan være at en bør følge opp personer med risikofaktorer for hjerneslag spesielt dersom de rapporterer palpitasjoner, med tanke på å avdekke om det foreligger atrieflimmer som krever antikoagulasjon etter retningslinjene.

Atrieflimmer hos friske personer («lone atrial fibrillation») var sjelden og ble funnet bare hos 4,4 % av kvinnene og 7,2 % av mennene med atrieflimmer. Risikofaktorer var forhøyet kroppsmasseindeks (KMI) (menn) og at man var høy, i tillegg til blodtrykk og palpitasjoner (kvinner).

I Tromsø 6 i 2007-08 ble det for første gang stilt et spørsmål i spørreskjemaet om selvrapportert atrieflimmer med følgende spørsmål: «Har du eller har du hatt hjerteflimmer (atrieflimmer)?» (11). 12526

personer svarte på dette, og 5,3 % kvinner og 6,8% menn svarte positivt. Risikofaktorene i en tverrsnittsanalyse var omtrent som for klinisk diagnostisert atrieflimmer. 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 %. Den lave sensitiviteten betyr at nesten en tredjedel av pasienter med klinisk atrieflimmer svarte nei på spørsmålet og kan tyde på at pasienten ikke er klar over sin egen sykehistorie eller ikke har fått god nok informasjon fra sykehuset, noe som kan være alvorlig dersom de da går glipp av viktig behandling, spesielt antikoagulasjon. Med en spesifisitet på 98,6 % og en negativ prediktiv verdi på 98,6 % kan selvrapportert atrieflimmer brukes for å luke ut personer uten sykdommen, men man vil overse en del personer med flimmerproblematikk hvis man skulle basere seg på dette svaret alene.

## Inflammasjonsmarkører

Mange biomarkører er blitt studert med tanke på å undersøke patofysiologien for atrieflimmer bedre og der hensikten har vært å bedre prediksjonen for både å kunne forebygge og behandle sykdommen. Et kjennetegn for biomarkørene er videre at de er assosiert med anormal remodellering og fibrose av atriene. Flere nye risikoscårer er også utviklet der disse biomarkørene inngår. Et begrenset antall inflammasjonsmarkører (leukocytter, hs-CRP, fibrinogen, osteoprotegerin, urinsyre) var tilgjengelige i Tromsø 4 for 6315 personer, og man fant at forhøyet hs-CRP var assosiert med atrieflimmer hos menn (HR 1,14 for 1 SD økning, 95 % KI 1,02-1,28), men ikke hos kvinner (12), og en slik kjønnsforskjell var ikke tidligere påvist. Det var også økende insidens av atrieflimmer med økende nivå av leukocytter. Osteoprotegerin er en biomarkør som er assosiert med inflammasjon, vaskulær kalsifisering, endotel dysfunksjon og aterosklerose, og i vår studie var markøren også assosiert med atrieflimmer hos personer uten tidligere koronar hjertesykdom. Urinsyre ble undersøkt som prediktor blant 6308 personer i Tromsø 4 og var en sterk risikofaktor for atrieflimmer hos begge kjønn og spesielt hos kvinner der HR for 1 SD økning av urin-

syre var 1,40 (95 % KI 1,14-1,72) (13). For personer som hadde urinsyreverdier i øverste kvartil var risikoen for atrieflimmer økt med 76 % hos kvinner og 49 % hos menn. Den kliniske betydningen av disse funnene er det for tidlig å konkludere om, men det foregår mye forskning på dette området.

## Fysisk aktivitet og hvilepuls

De siste årene er det kommet forskning som viser en sammenheng mellom atrieflimmer og intens trening, men det var inntil nylig lite eller ingen forskning på kvinner (14). Sammenhengen mellom selvrapportert fysisk aktivitet og atrieflimmer ble undersøkt blant 20484 personer i Tromsø 3 (1986-87) som ble fulgt i 25 år (15), og relasjonen er J-formet. For første gang ble det gjort kjønnsespesifikke analyser på denne sammenhengen i en stor, prospektiv populasjonsbasert studie. Kvinner og menn som stort sett er fysisk inaktive, har høyere risiko for atrieflimmer sammenlignet med dem som trener moderat og regelmessig minst fire timer per uke, og de moderat aktive får da en beskyttelse mot utvikling av atrieflimmer. De som trener mye og hardt over 4 timer per uke har også økt risiko, sannsynligvis fordi mange år med utholdenhetstrening endrer hjertets struktur og funksjon. Moderat fysisk aktivitet medførte 19 % lavere risiko (HR 0,81, 95 % KI 0,68-0,97), og funnene var like for begge kjønn. Man fant også økende risiko for atrieflimmer med minkende hvilepuls under 50 hjerteslag per minutt. Funnene kan tyde på at moderat og intens fysisk aktivitet påvirker risikoen for atrieflimmer via ulike patofysiologiske mekanismer (16).

En studie av eldre mannlige birkebeinere over 65 år som hadde deltatt i gjennomsnitt i 17 birkebeinerrenn og trent jevnlig i 33 år, sammenlignet selvrapportert atrieflimmer med like gamle menn som deltok i Tromsø 6 i 2007-08. Man fant da at birkebeinerne hadde økt risiko for atrieflimmer som var på nivå med det å ha hypertensjon (17). Resultatene gir derimot ingen grunn til å fraråde trening blant eldre, men både de eldre og leger bør være oppmerksomme på risikoen.

Økt hvilepuls er en kjent risikofaktor for kardiovaskulær død, men betydningen som prediktor for atrieflimmer har vært

inkonsistent i studier. Med utgangspunkt i 24489 personer fra Tromsø 4 i 1994-95 som ble fulgt i 18 år, ble hvilepuls undersøkt nærmere som risikofaktor for flere kardiovaskulære endepunkt, inkludert atrieflimmer (18). For kvinner var det ingen signifikant sammenheng mellom hvilepuls og atrieflimmer i multivariable modeller. For menn derimot var det en positiv sammenheng mellom hvilepuls og atrieflimmer. HR var 1,14, (95 % KI 1,02-1,27) for atrieflimmer per 20 hjerteslags økning i hvilepuls hos personer med hvilepuls over 50 slag per minutt. Den kliniske implikasjonen av dette funnet kunne vært at modifisering av hvilepuls gjennom livsstilsendring og muligens medisinerer kan ha betydning for forebygging av atrieflimmer. I en annen studie ble ulike forløp for hvilepuls målt ved minst to tidspunkt (Tromsø 3 (1986-87, 4 (1995-95 eller 5 (2001) analysert som mulig risikofaktor for atrieflimmer (19). Man fulgte 14208 personer, og oppfølgingen for atrieflimmer ble gjort fra 2001 til 2012. Et statistisk program plasserte deltakerne i fem ulike forløp (engelsk: trajectories) over tid for hvilepuls (lav, moderat, høy, avtakende, økende). Det ble funnet en sammenheng for totaldød og hjerteinfarkt hos menn som hadde høy eller økende hvilepuls, men overraskende nok ikke for atrieflimmer, det vil si at det hadde ingen forebyggende eller forsterket effekt på risikoen dersom hvilepuls endret seg over tid.

## Ekkokardiografi og hjerneslag

Ekkokardiografi ble for første gang benyttet i Tromsø 4 på et tilfeldig utvalg i 1994-95, og 2406 personer ble fulgt ut 2010 for å undersøke betydningen av diastolisk dysfunksjon som prediktor for atrieflimmer (20). Betydelig forstørret venstre atrium økte risikoen for atrieflimmer hos begge kjønn med HR 4,2 (95 % KI 2,7-6,5). Dilatert venstre atrium var også en sterk risikofaktor for hjerneslag hos personer med CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skåre  $\geq 1$  uavhengig av om de hadde atrieflimmer eller ikke med HR 7,1 (95 % KI 3,3-15,5) (21). Dette resultatet kan bety at rytmemonitorering av personer uten atrieflimmer, men med økt risiko for hjerneslag bør vurderes, i tillegg til at kjente

modifiserbare risikofaktorer for atrieflimmer bør diagnostiseres og behandles.

## Kognitiv funksjon

Atrieflimmer kan muligens øke risikoen for en svekkelse av kognitiv funksjon og utvikling av demens, men dette var lite studert i befolkningsundersøkelser tidligere. På to tidspunkter med sju års mellomrom i henholdsvis Tromsø 5 i 2001 og Tromsø 6 i 2007-08 ble kognitiv funksjon målt med tre ulike repeterte tester egnet for befolkningsstudier. 2491 personer med gjennomsnittsalder 65 år, uten tidligere hjerneslag, som deltok i begge disse rundene av Tromsøundersøkelsen, ble fulgt med tanke på endring av kognitiv funksjon og gruppert i forhold til om de hadde atrieflimmer eller ikke ved den første undersøkelsen (22). Resultatet var at personer med atrieflimmer hadde en 40 % større nedgang i skåre for kognitiv funksjon over sju år enn personer uten atrieflimmer.

## KMI

Overvekt og fedme er viktige modifiserbare risikofaktorer for atrieflimmer. KMI for 24799 personer målt både på ett tidspunkt i Tromsø 4 1995-95 og endring av KMI for personer som også deltok i enten Tromsø 4 i 2001 eller Tromsø 6 i 2008-09 ble benyttet for å studere dette i en prospektiv studie over 16 år (16). For menn var lav KMI (18) og høy KMI (40) assosiert med henholdsvis redusert og økt risiko for atrieflimmer sammenlignet med normal KMI på 23. For lav KMI var HR 0,75 (95 % KI 0,70-0,81) og for høy KMI var HR 4,42 (95 % KI 3,00-6,53). Betydningen av KMI som risikofaktor var sterkest hos menn under 65 år. Relasjonen var noe svakere for kvinner, og for begge kjønn var både nedgang og økning i KMI over tid forbundet med enten redusert eller økt risiko for atrieflimmer. Dette viser betydningen av at man både i et klinisk perspektiv og et folkehelseperspektiv bør fremme de helsemessige gevinster ved å unngå vektøkning og fokusere på vektnedgang, blant annet for å forebygge atrieflimmer.

## Blodtrykk

Hypertensjon er en kjent risikofaktor for atrieflimmer. I Tromsøundersøkelsen var det mulig å undersøke betydningen for



begge kjønn av ulike utviklingstrender for blodtrykk over tid som risikofaktor for atrieflimmer. I løpet av 16 år fra Tromsø 3 i 1986-87 til Tromsø 4 i 1994-95 og Tromsø 5 i 2001 ble blodtrykket målt til sammen tre ganger, og 16046 personer ble fulgt ut 2013 for insident atrieflimmer (23). Forhøyet systolisk og diastolisk blodtrykk gjennom hele perioden og økende blodtrykksutvikling gjennom perioden samt det å få diagnosen hypertensjon i løpet av perioden økte atrieflimmerrisikoen for begge kjønn, men mest for kvinner. For kvinner var HR 2,75 (95 % KI 1,99-3,80) for atrieflimmer ved hypertensjon i hele perioden sammenlignet med normalt blodtrykk, og for menn var HR 1,36 (95 % KI 1,10-1,68). God blodtrykkskontroll over tid er sannsynligvis et viktig tiltak for å forebygge atrieflimmer.

## Venøs tromboembolisme

Spørsmålet om atrieflimmer er relatert til risiko for venøs tromboembolisme var lite undersøkt inntil forskere fra KG Jebsen-senteret for tromboseforskning ved UiT studerte dette i en prospektiv studie som inkluderte 29975 personer fra Tromsø 4,5 og 6 som deretter ble fulgt opp til 2010 for både atrieflimmer og venøs tromboembolisme (24). Atrieflimmer var assosiert med venøs trombose og spesielt lungeemboli. HR var 11,84 (95 % KI 6,80-20,63) for lungeemboli de første 6 månedene etter atrieflimmerdebut, og atrieflimmer var signifikant assosiert med lungeemboli gjennom hele oppfølgingen. Pasienter med atrieflimmer og venøs tromboembolisme har begge økt trombo-genisitet, og det er derfor ikke uventet at de ofte har begge sykdommene. Funnet støtter videre at isolert lungeemboli kan oppstå fra tromber i høyre atrium grunnet atrieflimmer. Den omvendte mekanismen, nemlig at venøs tromboembolisme øker risikoen for atrieflimmer, er også studert ved dette senteret og i den samme kohorten (25). Spesielt var risikoen for atrieflimmer økt de første 6 månedene etter debut av venøs tromboembolisme, og spesielt for lungeemboli der HR var 1,78 (95 % KI 1,13-2,80). Funnet støtter hypotesen om at lungeemboli medfører kardial dysfunksjon som kan trigge atrieflimmer. Man undersøkte deretter om iskemisk hjerneslag kunne være en mediator for den påviste sammenhengen

mellom lungeemboli og atrieflimmer, men kunne ikke finne at dette var tilfelle (26).

## Genetikk

Det islandske selskapet deCODE Genetics inviterte for om lag 10 år siden Tromsøundersøkelsen til å delta i en genetisk studie der man undersøkte enkeltnukleotidpolymorfier (single-nucleotide polymorfisms, SNPs) som var assosiert med økt risiko for atrieflimmer. Tromsøundersøkelsen har lagret DNA fra deltakerne i Tromsø 4 i 1994-95 og kunne bidra med over 700 kasus med atrieflimmer og kontroller i studien som i den første publikasjonen fant en genvariant lokalisert til kromosom 16q22 som er assosiert med 22 % økt risiko for atrieflimmer (27). Denne publikasjonen var viktig for at man i de neste årene satset mye på forskning innen atrieflimmerepidemiologi i Tromsøundersøkelsen. Man merket plutselig at man kunne bidra på områder der det var lite kunnskap. Senere er flere genvarianter assosiert med atrieflimmer blitt påvist i dette samarbeidet (28-30). Nylig deltok Tromsøundersøkelsen i en *Genome-Wide Association*-studie (GWAS) sammen med Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) og amerikanske forskere der man påviste flere genvarianter som kan kobles til atrieflimmer (31). To nye genvarianter og videre analyser tydet på en mekanisme knyttet til kardial strukturell remodellering og økt risiko for atrieflimmer som skjer allerede på fosterstadiet.

## Nasjonalt og internasjonalt samarbeid og formidling til allmennheten

Innsamling av validerte endepunktdata for atrieflimmer basert på sykehusjournaler startet opp i 2005 og er samlet inn retrospektivt i Tromsøundersøkelsen for alle deltakere siden Tromsø 3 i 1986-87 og fram til i dag. Dataene er etterspurte både nasjonalt og internasjonalt sammen med alle tverrsnittsdataene som er samlet inn i Tromsø 1-7. Forskere fra Tromsøundersøkelsen har bidratt til et «position paper» om forebygging av atrieflimmer (32), og deltar som partner i EU-prosjektet Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE) (33) der flere artikler om



atrieflimmer er under arbeid. Forskere fra Tromsøundersøkelsen deltar også i et internasjonalt nettverk for forskning knyttet til screening av uoppdaget og underbehandlet atrieflimmer med tanke på forebygging av hjerneslag og tidlig død, AF Screen International Collaboration (34), og er partnere i et nasjonalt forskernettverk, Norwegian Atrial Fibrillation Research Network (35), for å fremme nasjonale samarbeidsprosjekter på atrieflimmer. Erfaringer fra atrieflimmerforskningen er benyttet i utstrakt allmennrettet formidling der også to fagbøker inngår i porteføljen (36, 37).

## Avslutning

Tromsøundersøkelsen og andre befolkningsundersøkelser er utpekt av nasjonale evalueringer som vår viktigste helseforskningsressurs. Flere spennende epidemiologiske atrieflimmerstudier er underveis, blant annet en insidensstudie, en studie om sammenhengen mellom atrieflimmer og annen kardiovaskulær sykdom stratifisert på andre risikofaktorer, en livskvalitetsstudie og en studie knyttet til betydningen av innføringen av nye antikoagulantia når det gjelder risiko for hjerneslag.

## Referanser

1. The Tromsø Study [Available from: [www.tromsøundersøkelsen.no](http://www.tromsøundersøkelsen.no).
2. Nyrnes A, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:729-36.
3. Grimsgaard S, Johansen H. Tromsøundersøkelsen. *Indremedisinen.* 2018;3:28-31.
4. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, et al. Cohort profile: the Tromsø Study. *Int J Epidemiol.* 2012;41:961-7.
5. Njølstad I, Mathiesen EB, Schirmer H, et al. The Tromsø study 1974-2016: 40 years of cardiovascular research. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50:276-81.
6. Njølstad I. 35 år med hjerte- og karforskning i Tromsøundersøkelsen - hva slags kunnskap har det gitt oss? *Hjerteforum.* 2009;22:29-36.
7. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, et al. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation.* 2016;133:74-81.
8. Nyrnes A. Atrial fibrillation in the Tromsø Study 1994-2007 [Medicine]. Tromsø: UiT The Arctic University of Norway; 2016.
9. Løchen ML, Snaprud T, Zhang W, et al. Arrhythmias in subjects with and without a history of palpitations: the Tromsø Study. *Eur Heart J.* 1994;15:345-9.
10. Løchen ML. The Tromsø Study: associations between self-reported arrhythmia, psychological conditions, and lifestyle. *Scand J Prim Health Care.* 1991;9:265-70.
11. Angell M, Tiwari S, Løchen ML. Prevalens og risikofaktorer for selvrapportert atrieflimmer hos menn og kvinner - Tromsøundersøkelsen. *Hjerteforum.* 2015;28:36-42.
12. Nyrnes A, Njølstad I, Mathiesen EB, et al. Inflammatory biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation. An eleven-year follow-up of 6315 men and women: the Tromsø study. *Gend Med.* 2012;9:536-47 e2.
13. Nyrnes A, Toft I, Njølstad I, et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromsø Study. *Europace.* 2014;16:320-6.
14. Morseth B, Løchen ML. Fysisk aktivitet og effekt på hjertesykdom og død. *Hjerteforum.* 2014;27:26-32.
15. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. *Eur Heart J.* 2016;37:2307-13.
16. Ball J, Løchen ML, Wilsgaard T, et al. Sex Differences in the Impact of Body Mass Index on the Risk of Future Atrial Fibrillation: Insights From the Longitudinal Population-Based Tromsø Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7.
17. Myrstad M, Løchen ML, Graff-Iversen S, 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.* 2014;24:e238-44.
18. Sharashova E, Wilsgaard T, Mathiesen EB, et al. Resting heart rate predicts incident myocardial infarction, atrial fibrillation, ischaemic stroke and death in the general population: the Tromsø Study. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70:902-9.
19. Sharashova E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Resting heart rate trajectories and myocardial infarction, atrial fibrillation, ischaemic stroke and death in the general population: The Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:748-59.
20. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart.* 2015;101:1302-8.
21. Tiwari S, Løchen ML, Jacobsen BK, et al. CHA2DS2-VASc score, left atrial size and

- atrial fibrillation as stroke risk factors in the Tromsø Study. *Open Heart*. 2016;3:e000439.
22. Tiwari S, Løchen ML, Jacobsen BK, H et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive decline in stroke-free subjects: the Tromsø Study. *Eur J Neurol*. 2017;24:1485-92.
  23. Sharashova EWT, Njølstad I, Mathiesen EB, et al. Long-term systolic blood pressure trajectories predict risk of incident atrial fibrillation in a general population cohort study. *ESC Congress; München2018*.
  24. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:10-6.
  25. Hald EM, Enga KF, Løchen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromsø study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000483.
  26. Hald EM, Rinde LB, Løchen ML, et al. Atrial Fibrillation and Cause-Specific Risks of Pulmonary Embolism and Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2018;7.
  27. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41:876-8.
  28. Thorolfsson RB, Sveinbjornsson G, Sulem P, et al. Coding variants in RPL3L and MYZAP increase risk of atrial fibrillation. *Commun Biol*. 2018;1:68.
  29. Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, et al. A frameshift deletion in the sarcomere gene MYL4 causes early-onset familial atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38:27-34.
  30. Holm H, Gudbjartsson DF, Arnar DO, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. *Nat Genet*. 2010;42:117-22.
  31. Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W, et al. Genome-wide Study of Atrial Fibrillation Identifies Seven Risk Loci and Highlights Biological Pathways and Regulatory Elements Involved in Cardiac Development. *Am J Hum Genet*. 2018;102:103-15.
  32. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017;19:190-225.
  33. BiomarCaRE [Available from: <http://biomarcare.eu/>].
  34. AF Screen International Collaboration [Available from: <http://www.afscreen.org/>].
  35. Norwegian Atrial Fibrillation Research Network [Available from: <https://afib.no/>].
  36. Thelle DS, Løchen ML. Kaotiske hjerter. Atrieflimmer - en moderne epidemi: Gyldendal Akademisk; 2010.
  37. Løchen ML, Gerds E. Kvinnehjerter. En medisinsk fagbok om vanlige hjertesykdommer: Gyldendal Akademisk; 2015.