

10. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:517-22.
11. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury-a complex 'wound'. *Radiother Oncol* 2002;63:129-45.
12. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11.
13. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-72.
14. Al Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK et al. Dose to the anal sphincter region and risk of fecal leakage. *Acta Oncol* 2004;43:117-8.
15. Franklin CI, Parker CA, Morton KM. Late effects of radiation therapy for prostate carcinoma: the patient's perspective of bladder, bowel and sexual morbidity. *Australas Radiol* 1998;42:58-65.
16. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR et al. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:735-43.
17. Livsey JE, Routledge J, Burns M et al. Scoring of treatment-related late effects in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002;65:109-21.
18. Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R et al. Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2003;69:209-14.
19. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
20. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.

## Overvægt, fedme og risiko for atrieflimren eller atrieflagren - sekundærpublikation

### En kohorteundersøgelse i Kost, kræft og helbred

Afdelingslæge Lars Frost, statistiker Lone Juul Hune &  
1. reservelæge Peter Vestergaard

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Medicinsk-kardiologisk Afdeling A,  
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, og  
UNI-C, Danmarks Informationsteknologicenter for Uddannelse og  
Forskning, Århus

#### Resume

Vi undersøgte i et populationsbaseret kohortedesign med 47.589 deltagere i Kost, kræft og helbred relationen mellem *body mass index* (BMI) og risikoen for at få en hospitalsdiagnose for atrieflimren eller -flagren. I opfølgningsperioden var der 553 personer, der fik en diagnose for atrieflimren eller -flagren, og vi fandt, at risikoen for atrieflimren eller -flagren øgedes betydeligt med stigende BMI blandt både mænd og kvinder. Vi foreslår, at atrieflimren tilføjes listen over sygdomme, der forårsages af overvægt og fedme.

Atrieflimren og atrieflagren udgør et betydende sundhedsproblem. Livstidsrisikoen for atrieflimren er omkring 25%, og atrieflimren er forbundet med en øget risiko for morbiditet og mortalitet, hvilket medfører betydelige menneskelige og samfundsmæssige omkostninger. Det er derfor påkrævet at søge

efter modificerbare årsager til atrieflimren. Man har vidst i mere end 75 år, at en vis mængde atrievæv er nødvendig, for at atrieflimren kan opstå, og det vides også, at størrelsen af hjertes forkamre korrelerer til *body mass index* (BMI) (vægten (målt i kg) divideret med højden<sup>2</sup> (målt i meter)). Status vedrørende relationen mellem BMI og risikoen for atrieflimren var indtil sidste år, at stigende BMI var forbundet med risiko for atrieflimren i Manitoba Follow-up Study [1], i the Multi-factor Primary Prevention Study [2], og i Renfrew/Paisley Study [3], men BMI var ikke risikofaktor for atrieflimren i The Framingham Heart Study [4], og BMI blev ikke undersøgt som potentiel risikofaktor i The Cardiovascular Health Study [5].

Vi udførte en prospektiv kohorteundersøgelse i den danske Kost, kræft og helbred-kohorte med henblik på yderligere at vurdere den potentielle risiko for atrieflimren i forbindelse med overvægt og fedme. Vi undersøgte risikoen for atrieflimren og atrieflagren i relation til BMI analyseret som en kontinuerlig variabel og analyseret som kategoriseret variabel i henhold til WHO's kriterier for normal vægt, overvægt, og fedme.

#### Materiale og metoder

Den danske kohorte Kost, kræft og helbred er etableret med henblik på at studere sammenhænge mellem kost, livsstil og sygdomsforekomster. Designet er tidligere beskrevet i detaljer [6, 7].

Deltagerne udfyldte et spørgeskema om livsstil og kostvaner, og de fik målt blandt andet højde og vægt. Deltagerne blev fulgt via Landspatientregisteret og Det Centrale Personregister, og vi identificerede incidente diagnoser for atrieflimren og atrieflagren i Landspatientregisteret. En af forfatterne validerede diagnoserne for atrieflimren og atrieflagren blandt personer i Århus Amt, og 112 ud af 116 diagnoser (97%) kunne verificeres ved journalgennemsyn.

Kost, kræft og helbred-undersøgelsen er godkendt af

Den Videnskabestiske Komité for Københavns Amt og Den Videnskabestiske Komité for Århus Amt (KF 01-345/93) og af Datatilsynet (2001-41-1205).

### Dataanalyser

Relationen mellem BMI som en kontinuerlig variabel og BMI kategoriseret i normal vægt ( $BMI 18,5-25 \text{ kg/m}^2$ ), overvægt ( $BMI 25-30 \text{ kg/m}^2$ ), og fedme ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) blev vurderet i Cox-regressions-modeller. Vi brugte SPSS-statistikpakken, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA).

### Resultater

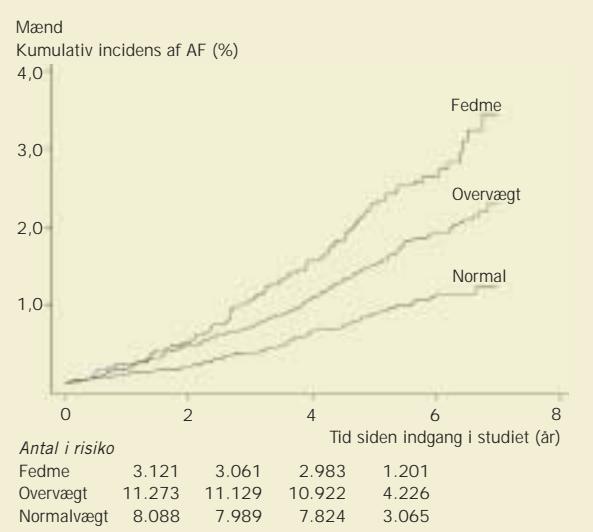
Kohorten bestod ved indgangen i studiet af 57.053 personer. Vi ekskluderede 9.022 personer, der rapporterede om, at de havde endokrine eller kardiovaskulære sygdomme og/eller indtog medicin herfor, ligesom vi ekskluderede alle, der havde en diagnose for endokrin eller kardiovaskulær sygdom i Landspatientregisteret før eller samtidig med indgangen i studiet. Endelig blev alle undervægtige (377 personer) og alle med manglende data vedrørende højde og vægt (65 personer) udelukket. Studiekohorten bestod herefter af 47.589 personer, 22.482 mænd og 25.107 kvinder. I opfølgningsperioden (midtel 5,7 år) fik 372 mænd og 182 kvinder en incident diagnose for atrieflimren eller atrieflagren i Landspatientregisteret, hvilket svarer til incidensrater på 29 pr. 10.000 personår blandt mænd, og 12 pr. 10.000 personår blandt kvinder.

I **Figur 1A** og **Figur 1B** ses den kumulative incidens af atrieflimren eller atrieflagren hos normalvægtige, hos overvægtige og hos fede mænd og kvinder.

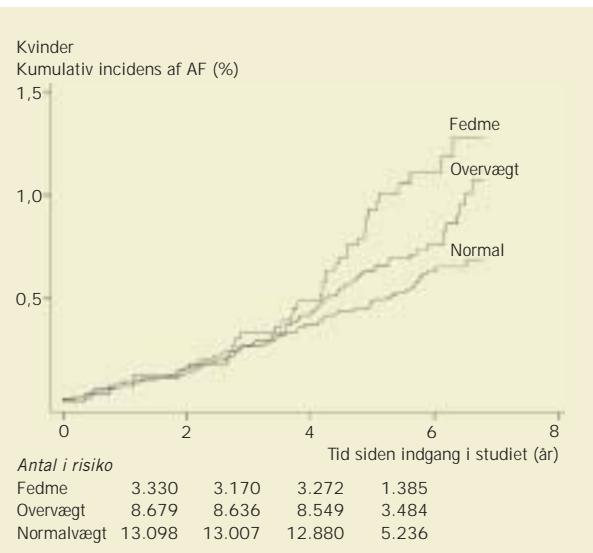
I **Tabel 1** ses risikoen for atrieflimren og atrieflagren blandt mænd og kvinder i relation til BMI. De justerede hazard rate-ratioer for atrieflimren eller -flagren var 1,08 (95% konfidensinterval [KI]; 1,05-1,11) pr. stigning i BMI-enhed hos mændene, og 1,06 (95% KI; 1,03-1,09) pr. stigning i BMI-enhed hos kvinderne. Under anvendelse af normalvægt som reference fandt vi, at de justerede hazard rate-ratioer for atrieflimren eller -flagren ved overvægt var 1,75 (95% KI; 1,35-2,27) hos mænd og 1,39 (95% KI; 0,99-1,94) hos kvinder. De justerede hazard rate-ratioer ved fedme var 2,35 (95% KI; 1,70-3,25) hos mænd og 1,99 (95% KI; 1,31-3,02) hos kvinder (Tabel 1). Tilføjelse af information om intermedier tilkomst af diabetes, iskæmisk hjertesygdom, inkompenseret hjertesygdom, eller hjerteklapsygdom ændrede ikke de anførte risikoestimater.

### Diskussion

Vi fandt en øgning i risikoen for atrieflimren eller atrieflagren med stigende BMI, og tilføjelse af information om intermedier forekomst af sygdomme, der disponerer for atrieflimren, ændrede ikke risikoestimaterne. Dette tyder på, at den fundne relation er kausal. Overvægt og fedme er forbundet med fortykkelse af myokardiet, hvilket kan bevirkе diastolisk dysfunktion af venstre ventrikkel og vil medføre dilatation af



**Figur 1A.** Den kumulative incidens af atrieflimren eller atrieflagren (AF) (Kaplan-Meier-estimater) blandt mænd i henhold til kategori af body mass index (BMI) ved indgang i studiet. BMI:  $18,5-25 \text{ kg/m}^2$  (normal vægt),  $25-30 \text{ kg/m}^2$  (overvægt) og  $>30 \text{ kg/m}^2$  (fedme).



**Figur 1B.** Den kumulative incidens af atrieflimren eller atrieflagren (AF) (Kaplan-Meier-estimater) blandt kvinder i henhold til BMI ved indgang i studiet. BMI:  $18,5-25 \text{ kg/m}^2$  (normal vægt),  $25-30 \text{ kg/m}^2$  (overvægt) og  $>30 \text{ kg/m}^2$  (fedme). Kilde: [7] med tilladelse fra Excerpta Medica, Inc.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Risiko for atrieflimren eller atrieflagren blandt mænd og kvinder i relation til *body mass index* (BMI) som en kontinuerlig variabel og som en kategoriseret variabel (normalvægt, overvægt og fedme). Kilde: [7] med tilladelse fra Excerpta Medica, Inc.

| BMI  | Mænd                                    |  | Kvinder                                 |  |
|--|---|--|---|--|
|  | ikkejusteret hazard rate ratio (95% KI) | justeret <sup>a</sup> hazard rate ratio (95% KI) | ikkejusteret hazard rate ratio (95% KI) | justeret <sup>a</sup> hazard rate ratio (95% KI) |
| BMI som kontinuerlig variabel (pr. øgning af en enhed, kg/m <sup>2</sup> ) | 1,09 (1,06-1,12)                        | 1,08 (1,05-1,11)                                 | 1,06 (1,03-1,09)                        | 1,06 (1,03-1,09)                                 |
| BMI som en kategoriseret variabel  |   |  |   |  |
| Normal (18,5-25 kg/m <sup>2</sup> ) . . . . .                              | 1,00 (reference)                        | 1,00 (reference)                                 | 1,00 (reference)                        | 1,00 (reference)                                 |
| Overvægt (25-30 kg/m <sup>2</sup> ) . . . . .                              | 1,82 (1,41-2,34)                        | 1,75 (1,35-2,27)                                 | 1,36 (0,98-1,89)                        | 1,39 (0,99-1,94)                                 |
| Fedme (>30 kg/m <sup>2</sup> ) . . . . .                                   | 2,65 (1,95-3,59)                        | 2,35 (1,70-3,25)                                 | 1,97 (1,34-2,91)                        | 1,99 (1,31-3,02)                                 |

a) Justeret for alder, højde, uddannelsesvarighed, rygning, selvrapporteret alkoholforbrug, serumtotalkolesterol, behandling for hypertension og systolisk blodtryk.  
KI: Konfidensinterval.

venstre atrium, og det er forbundet med øget risiko for atrieflimren [8].

Incidensen af atrieflimren har være stigende gennem de seneste årtier, og en stigning i BMI i befolkningen kan være medvirkede årsag til denne stigning. Forudsat at vore fund kan overføres til populationsniveau, vil en øgning på én enhed i BMI medføre 6-8% flere patienter med atrieflimren. I USA anslås det, at der er flere end 2 mio. personer med atrieflimren, og en stigning på én enhed i BMI i den amerikanske befolkning vil således øget antallet af personer med atrieflimren med flere end 120.000 personer.

Vi har muligvis overestimeret risikoen, idet overvægtige og fede hyppigere undersøges af læger, og derved øges sandsynligheden for en diagnose af atrieflimren, såkaldt opfølgningsbias. Men inden for det seneste halve år har status vedrørende relationen mellem overvægt, fedme og atrieflimren ændret sig, idet man i både Framingham Heart Study og nærværende undersøgelse i Kost, kræft og helbred samstemmende har fundet, at risikoen for atrieflimren stiger med stigende BMI hos både mænd og kvinder [7, 9]. Endelig har reanalyse i forbindelse med diskussion af den potentielle risiko for opfølgningsbias i forbindelse med Framingham Heart Study vist, at der ikke var tegn på opfølgningsbias [10].

Vi foreslår, at atrieflimren føjes til listen over sygdomme, der forårsages af overvægt og fedme.

Korrespondance: Lars Frost, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.  
E-mail: Lars.Frost@as.aaa.dk

Antaget: 3. juni 2005

Interessekonflikter: Lars Frost har modtaget støtte til forskningsprojekter fra Boehringer Ingelheim, Cardiome Pharma, Klinisk Institut, Aarhus Universitet, Hjerteforeningen, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Dansk Nefrologisk Selskab, Hørslefs Fond, Laerdahls Fond for Akut Medicin, Merck Sharp & Dome, Lægekredsforeningens Forskningsfond, Nycomed og Pfizer, og han har modtaget honorar for rådgivning af AstraZeneca og Pfizer.

Taksigelse: Denne undersøgelse modtog støtte fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (Bevilling nummer 22-02-0582) og fra Kræftens Bekæmpelse. Katja Boll, programmør, og Jytte Fogh Larsen, sekretær, Kræftens Bekæmpelse, bistod i forbindelse med indsamling af data; Anne Tjønneland, læge, seniorforsker, og Kim Overvad, læge, forskningsleder hjalp med adgang til data.

This article is based on a study first reported in the American Journal of Medicine 2005;118: 489-95.

Artiklen bygger på en større litteraturgenomgang. En fuldstændig litteraturliste fremgår af originalpublicationen og kan fås ved henvendelse til forfatterne.

#### Litteratur

- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995;98:476-84.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. J Intern Med 2001;250:382-9.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516-21.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271:840-4.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455-61.
- Tjønneland AM, Overvad OK. Kost, kræft og helbred. Ugeskr Læger 2000;162:350-4.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for a diagnosis of atrial fibrillation or atrial flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. Am J Med 2005;118:489-95.
- Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. Prog Biophys Mol Biol 2003;82:151-62.
- Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004;292:2471-7.
- Korantzopoulos P, Kolettis TM. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2005;293:1974.