

Interventi su stile di vita e fattori di rischio per ridurre l'impatto clinico della fibrillazione atriale

Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, Noseworthy PA, Pack QR, Sanders P, Trulock KM; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e750–e772.

Recensione e approfondimento a cura di Stefania Angela Di Fusco* e Luigi Pollarolo**.

*Chairperson Area Giovani ANMCO

**Comitato esecutivo Area Giovani ANMCO

Messaggi chiave

- Esistono diversi fattori di rischio che possono predisporre l'insorgenza della fibrillazione atriale.
- Molti fattori di rischio sono modificabili e studi clinici hanno evidenziato che strategie mirate ad intervenire su questi fattori di rischio possono essere utili sia nella prevenzione primaria che secondaria della fibrillazione atriale
- L'obesità costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo della fibrillazione atriale. La riduzione del peso corporeo, sia attraverso la dieta che attraverso la chirurgia bariatrica sembra essere efficace sia nella prevenzione che nel trattamento di questa aritmia.
- L'attività fisica, se svolta secondo le raccomandazioni delle linee guida internazionali, non solo risulta efficace nella prevenzione della fibrillazione atriale, ma sembra determinare anche una riduzione degli altri fattori di rischio.
- Numerosi studi clinici hanno dimostrato un'associazione tra fibrillazione atriale e sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) ed un'appropriata gestione delle OSAS è associata ad una migliore prognosi della fibrillazione atriale.
- La gestione dei molteplici fattori di rischio dovrebbe essere affidata a team multidisciplinari ed implementata attraverso dei protocolli condivisi.

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) può essere senz'altro considerata la forma di aritmia più diffusa tra la popolazione generale. Sebbene questa aritmia non sia di per sé pericolosa per la vita, può associarsi ad un'aumentata incidenza di ictus, insufficienza cardiaca e morte [1].

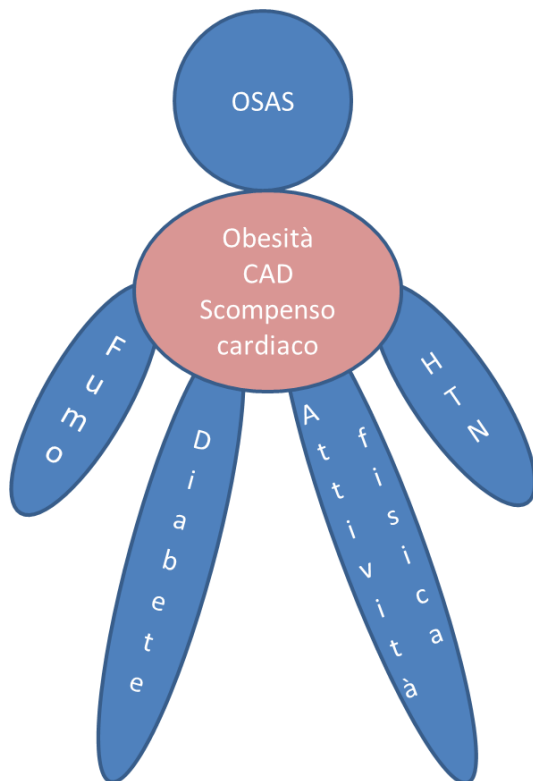
L'età avanzata e l'obesità possono essere considerati due importanti fattori causali per lo sviluppo di FA e la loro sempre maggiore prevalenza ha determinato un aumento dell'incidenza di tale aritmia. Tra i fattori di rischio reversibili che possono predisporre alla FA e per i quali è quindi possibile programmare interventi mirati abbiamo la stessa obesità, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS), la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco e l'abuso di alcol e tabacco [2].

Diversi studi hanno evidenziato come un miglioramento dello stile di vita attraverso la perdita di peso, l'attività fisica e un miglior controllo dei fattori di rischio modificabili possa determinare una riduzione dell'incidenza di questa aritmia [3,4]. Per tale ragione, tutti questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione nella gestione della fibrillazione atriale, insieme alla terapia anticoagulante

per la prevenzione del cardioembolismo e alle strategie di controllo del ritmo e della frequenza cardiaca.

Lo scopo di questo articolo scientifico pubblicato dall'American Heart Association è stato quello di analizzare il ruolo di ogni singolo fattore di rischio modificabile nello sviluppo di fibrillazione atriale e gli effetti sull'aritmia derivanti dalla loro correzione.

Figura 1. Fattori di rischio su cui intervenire nella gestione della fibrillazione atriale



Abbreviazioni

CAD: malattia coronarica; HTN: ipertensione; OSAS: sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Obesità

L'obesità è una condizione caratterizzata dalla presenza di un indice di massa corporea superiore a 30 Kg/m^2 [5, 6]. Tale condizione non determina solamente un aumento dell'incidenza della FA, ma influisce anche sulla sua durata e ne favorisce la progressione da parossistica a permanente[7].

I meccanismi con cui l'obesità è in grado di predisporre allo sviluppo di FA sono stati esaminati attraverso modelli animali. In uno studio condotto su un campione di pecore sovralimentate è emerso come l'aumento di peso si correlasse ad un aumento di infiltrati infiammatori tra i miocardiociti e alla presenza di fibrosi cardiaca, all'aumento del volume degli atri [8] e ad alterazioni della conduzione cardiaca, con un conseguente aumento dell'incidenza di FA e della durata degli episodi di aritmia[9]. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che il grasso pericardico e quello epicardico rappresentano un substrato aritmogeno, in quanto interferiscono sulle correnti ioniche riducendo il potenziale d'azione cellulare [10-11].

Altri studi, inoltre, hanno individuato la presenza di una correlazione tra la riduzione del peso corporeo e una diminuzione dell'incidenza e della durata della FA[12]. Tali studi hanno utilizzato come misura quantitativa la variazione di peso e l'hanno correlata alla presenza dell'aritmia, verificando l'impatto del dimagrimento sulla FA. Nello studio "LEGACY", è stata comparata la percentuale di peso perso dai pazienti inclusi nel gruppo sperimentale con la presenza di FA. In questo

studio è stato evidenziato come i pazienti che sono riusciti ad ottenere e a mantenere una riduzione superiore o uguale al 10% del proprio peso corporeo, abbiano poi goduto di un periodo libero da aritmia sei volte superiore rispetto ai pazienti che hanno ottenuto una riduzione inferiore al 3% o a quanti sono aumentati di peso [13]. Nello studio “RACE 3” è stato, inoltre, ribadito come la pratica dell’attività fisica e il controllo del peso possano contribuire in modo significativo al trattamento della FA: è stato, infatti, osservato come i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale persistente e di scompenso cardiaco che sono stati sottoposti, oltre che alla terapia convenzionale, anche a cicli riabilitativi e a restrizioni dietetiche, a un anno dalla dimissione, presentavano un maggiore probabilità di mantenimento di ritmo sinusale, rispetto ai pazienti trattati con sola terapia convenzionale (75% versus 63%)[14].

Sebbene non vi sia ancora un numero sufficiente di evidenze scientifiche che dimostrino come un intervento intensivo di correzione dello stile di vita e del peso possa ridurre in modo significativo l’incidenza della FA [15], è stato comunque rilevato un possibile ruolo significativo anche della chirurgia bariatrica. In uno studio retrospettivo condotto su pazienti affetti da obesità e sottoposti ad ablazione trans-catetere di FA, dopo un follow-up di oltre 3 anni, è stato osservato un significativo aumento delle recidive di aritmia in coloro che non erano stati sottoposti a chirurgia bariatrica dopo l’ablazione, rispetto ai pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (60% versus 20%). Inoltre, solamente il 12% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico è andato incontro ad una nuova ablazione dell’aritmia, rispetto al 41% dei pazienti non operati [16]. In un altro studio, è stato evidenziato come i soggetti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica presentassero un rischio di primo episodio di FA del 29% inferiore rispetto ai soggetti non operati[17].

Paradossalmente, quando in un’ampia analisi di coorte è stata valutata la possibile associazione tra il rischio di FA e alcuni parametri antropometrici (quali, ad esempio, altezza, peso, indice di massa corporea, circonferenza di fianchi e vita e misurazioni di massa grassa, massa magra e percentuale di grasso) si è osservato come la scarsa massa corporea magra possa essere un importante fattore di rischio antropometrico di insorgenza di FA, mentre non è stata evidenziata nessuna associazione rilevante per le misure antropometriche correlate all’obesità, come la circonferenza addominale [18]. Sono certamente necessari ulteriori approfondimenti per meglio delineare le caratteristiche dei soggetti a maggior rischio ed il modo migliore per intervenire sugli specifici fattori di rischio.

Attività fisica

Come indicato dalla linee guida internazionali, un’attività fisica moderata svolta per almeno 150 minuti a settimana o un’attività fisica ad alta intensità praticata per 75 minuti alla settimana é in grado di determinare una significativa riduzione degli eventi cardio-vascolari e della mortalità nella popolazione generale[19] (**Tabella 1**). I benefici dell’attività fisica hanno un impatto importante anche nella prevenzione e nella cura della FA. Infatti, un’attività fisica di tipo aerobico risulta in grado di ridurre la comparsa di nuovi episodi di aritmia[20], di aumentare la tolleranza allo sforzo e di ridurre la frequenza cardiaca in pazienti affetti da FA cronica. In un trial clinico in cui pazienti affetti da FA permanente sono stati randomizzati in due gruppi, uno sottoposto a 12 settimane di allenamento aerobico ed un gruppo controllo non sottoposto ad alcun tipo di esercizio fisico, sono stati valutati e misurati aspetti quali la tolleranza all’esercizio, il “6-minute walking test (6MWT)”, la gittata cardiaca, la qualità della vita, il peptide natriuretico atriale e il frammento amminoterminale del pro-peptide natriuretico B (misurati prima e dopo il periodo di allenamento). In questo studio, nei pazienti sottoposti ad esercizio sono stati rilevati un significativo miglioramento nella tolleranza all’esercizio e nello svolgimento del 6MWT e una riduzione della frequenza cardiaca a riposo[21]. Inoltre, come evidenziato dallo studio di coorte “CARDIO-FIT”, sembra che un aumento dell’esercizio cardio-respiratorio possa determinare un prolungato mantenimento del ritmo sinusale[3].

Mentre la pratica dell’attività fisica secondo le raccomandazioni previste dalle linee guida può essere considerata un fattore protettivo nei confronti della FA, un esercizio fisico eccessivo sembra essere correlato ad un aumento dell’incidenza di questa aritmia. In una review relativa a un eventuale

aumento del rischio di FA negli atleti rispetto ai non atleti, è stato evidenziato un rischio cinque volte superiore negli atleti[22]. Aizer et al. [23] hanno, inoltre, studiato la possibile relazione tra l'esercizio fisico intenso e il rischio di sviluppare FA in un'ampia coorte di uomini adulti sani. Gli autori hanno messo a confronto quattro gruppi che si esercitavano con livelli crescenti di resistenza con un gruppo di controllo che non praticava alcuna attività fisica. L'analisi multivariata ha mostrato che, dopo tre anni di follow-up, era presente un aumento del rischio di aritmia nel gruppo maggiormente attivo. Dopo dodici anni di follow-up, con l'invecchiamento dei soggetti, questo rischio non era più significativo. Nel complesso, quindi, sembra che l'esercizio fisico intenso possa aumentare il rischio di FA, ma questo rischio sembra diminuire con l'aumentare dell'età, probabilmente a causa degli effetti benefici dell'esercizio sugli altri fattori di rischio dell'aritmia.

E' stato, invece, rilevato come un allenamento ad alta intensità ma eseguito ad intervalli, possa determinare una riduzione dell'incidenza e della durata degli episodi di FA. Un trial randomizzato ha, infatti, evidenziato come questa tipologia di esercizio eseguita ad intervalli per 12 settimane sia in grado di ridurre il periodo di aritmia nei pazienti affetti da FA parossistica o persistente ed è stato associato a un significativo miglioramento dei sintomi, della capacità di esercizio e della funzione ventricolare sinistra[24].

Infine, diversi studi hanno evidenziato un significativo beneficio apportato dall'allenamento multicomponentiale, ossia un tipo di allenamento che prevede l'esecuzione di almeno due tipologie di esercizio come quello aerobico, il potenziamento muscolare e l'esercizio di equilibrio. Ad esempio, la pratica dello Yoga sembra essere collegata ad effetti favorevoli nei pazienti con FA. In uno studio che ha coinvolto pazienti affetti da FA parossistica sintomatica non sottoposti ad alcun trattamento per i primi tre mesi e, successivamente, sottoposti ad un corso di Yoga che prevedeva incontri bisettimanali di 60 minuti ciascuno per i successivi tre mesi, è stata evidenziata una significativa riduzione degli episodi di fibrillazione atriale sia sintomatici che asintomatici[25].

Tabella 1 Indicazioni Organizzazione Mondiale della sanità relative all'esercizio fisico raccomandato per l'età

bambini e ragazzi (5 – 17 anni)	almeno 60 minuti al giorno di attività moderata–vigorosa, includendo almeno 3 volte alla settimana esercizi per la forza, che possono consistere in giochi di movimento o attività sportive
adulti (18 - 64 anni)	almeno 150 minuti alla settimana di attività moderata o 75 di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti delle due), in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte alla settimana.
anziani (> 65 anni)	stesse indicazioni degli adulti, con l'avvertenza di svolgere anche attività orientate all'equilibrio per prevenire le cadute. Chi fosse impossibilitato a seguire in pieno le raccomandazioni dovrebbe praticare attività fisica almeno 3 volte alla settimana e adottare uno stile di vita attivo adeguato alle proprie condizioni.

Sindrome delle apnee ostruttive notturne

Tra le altre condizioni associate ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale vi è la sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS). I numerosi fattori di rischio che l'OSAS condivide con la FA, quali l'ipertensione, l'obesità, il diabete mellito etc., spiegano solo in parte questa associazione. Infatti, l'OSAS inducendo modifiche emodinamiche, modifiche dell'attività autonoma ed effetti pro-

infiammatori promuove lo sviluppo di un substrato favorevole all'insorgenza e alla persistenza della FA. E' stato osservato che la terapia antiaritmica per la FA ha una minore probabilità di successo nei pazienti con le forme più severe di OSAS rispetto a quelli con forme più lievi [26]. Inoltre, nei pazienti con FA, un appropriato trattamento dell'OSAS sembra essere associato ad una prognosi più favorevole rispetto ai pazienti non trattati [27]. Sulla base di queste premesse, un adeguato screening per l'eventuale presenza di OSAS e la conseguente appropriata gestione di questa condizione rappresentano aspetti importanti da prendere in considerazione nel più vasto ventaglio di modifiche dello stile di vita per i pazienti con FA. Nella pratica clinica, bisogna considerare che l'aderenza all'utilizzo dei sistemi di assistenza alla ventilazione quali la Pressione Positiva Continua delle vie aeree (CPAP) può essere subottimale e deve essere sempre indagata con attenzione.

Diabete mellito

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato un'associazione tra diabete mellito e malattie cardiovascolari, tra cui anche la FA. I meccanismi fisiopatologici attraverso cui il diabete può promuovere l'insorgenza della FA sono complessi e sono mediati dagli effetti sul sistema nervoso autonomo e sul miocardio atriale con conseguente impatto sull'attività elettrica. Un attento controllo dei livelli glicemici è stato riportato associato ad un ridotto rischio di comparsa e recidiva di FA [28] e ad una maggiore probabilità di successo di procedure di ablazione[29]. Tuttavia, è necessario sottolineare che non vi è evidenza che un controllo glicemico il controllo glicemico "aggressivo" sia associato ad un ridotto rischio di FA. Pertanto, una ottimale gestione dei livelli glicemici, basata sulle raccomandazioni delle linee guida attualmente disponibili deve essere considerata parte delle strategie volte a ridurre l'insorgenza di FA.

Ipertensione arteriosa

Le alterazioni strutturali cardiache secondarie all'ipertensione arteriosa, note come cardiopatia ipertensiva, insieme alle fluttuazioni del carico emodinamico e dell'attività del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, favoriscono la comparsa di diverse aritmie tra cui la fibrillazione atriale. In particolare, un inadeguato controllo dei valori pressori è associato ad un aumentato rischio di fibrillazione atriale. Ad oggi, in base alle evidenze scientifiche disponibili, per la prevenzione primaria della FA, viene raccomandata una gestione dell'ipertensione arteriosa in accordo con le indicazioni delle linee guida sull'ipertensione. In uno studio su pazienti con ipertensione arteriosa severa e resistente e FA è stato osservato che la denervazione simpatica renale era associata ad un miglior controllo dei valori pressori e un minor burden di FA, confermando che in presenza di elevati valori pressori un adeguato controllo degli stessi ha un effetto favorevole anche sul controllo dell'aritmia. Dal punto di vista pratico, con l'obiettivo di ridurre anche il rischio di FA, la gestione dell'ipertensione deve includere non solo un 'approccio farmacologico ma anche interventi anche su fattori di rischio correlati allo stile di vita, quali l'obesità l'attività fisica e la dieta. Inoltre, una strategia gestionale volta a ridurre il rischio di FA dovrebbe includere anche la cessazione del fumo e la riduzione dell'assunzione di alcool, mentre una riduzione dell'assunzione di caffè non si è dimostrata avere un impatto significativo sull'incidenza di FA.

Gestione multidisciplinare dei fattori di rischio

Un approccio clinico multidisciplinare che integra la gestione dei fattori di rischio e dello stile di vita può aiutare a prevenire e trattare la FA e dovrebbe essere implementato nella pratica clinica. Un modello di cura multi disciplinare dovrebbe includere diverse figure professionali, dal cardiologo clinico/elettrofisiologo al medico di famiglia, lo psicologo il dietologo etc. Per quel che riguarda le modifiche dello stile di vita, le evidenze sinora disponibile suggeriscono di dare al singolo paziente obiettivi ragionevoli che possano incoraggiare il cambiamento. Ad esempio, nei pazienti in sovrappeso o obesi un target iniziale di riduzione del peso corporeo del 10% o attività è stato dimostrato utile per ridurre il burden di FA. Inoltre, applicazioni su smartphone/orologi possono essere strumenti utili per l'implementazione delle modifiche dello stile di vita promuovendo l'attività fisica o come guida nelle calorie assunte con gli alimenti.

Conclusioni

Gli interventi sui diversi fattori di rischio e sullo stile di vita sono strategie utili nella gestione della FA, sia come prevenzione primaria che secondaria. Tali interventi sono ancora più efficaci se implementati nell'ambito di un approccio multidisciplinare basato sulle correnti linee guida. Le strategie volte a modificare stili di vita non sani dovrebbero essere associate ai trattamenti farmacologici o interventistici, come l'ablazione transcateretere, laddove questi siano indicati, per aumentarne l'efficacia. Purtroppo, però, deve essere sottolineato che, visto lo scarso numero ed in alcuni ambiti l'assenza di studi clinici randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di specifici interventi volti a modificare lo stile di vita, tali raccomandazioni sono basate prevalentemente su studi osservazionali.

Bibliografia

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;130:e272–e274]. *Circulation*. 2014;130:e199–e267.
2. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136:583–596.
3. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:985–996.
4. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, et al.; RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018; 39:2987–2996. doi: 10.1093/eurheartj/ehx739.
5. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292:2471–2477.
6. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, Lau DH, Pathak RK, Wong DT, Selvanayagam JB, Sanders P, et al. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9:e004378.
7. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, Seward JB, Gersh BJ. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008; 29:2227–2233.
8. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, Mahajan R, Kuklik P, Zhang Y, Brooks AG, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10:90–100.
9. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:1–11.
10. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, Tchou PJ, Chung MK. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3:230–236.
11. 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; 271:840–844.



12. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB, Fitzgerald KC, Pradhan AD, Ridker PM, Glynn RJ, Albert CM. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e000916.
13. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, et al.. Long-Term Effect Of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:2159–2169.
14. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, et al.; RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018; 39:2987–2996.
15. Alonso A, Bahnon JL, Gaussoin SA, Bertoni AG, Johnson KC, Lewis CE, Vetter M, Mantzoros CS, Jeffery RW, Soliman EZ; Look AHEAD Research Group. Effect of an intensive lifestyle intervention on atrial fibrillation risk in individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD randomized trial. *Am Heart J.* 2015; 170:770–777.e5.
16. Donnellan E, Wazni OM, Kanj M, Baranowski B, Cremer P, Harb S, McCarthy CP, McEvoy JW, Elshazly MB, Aagaard P, et al.. Association between pre-ablation bariatric surgery and atrial fibrillation recurrence in morbidly obese patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace.* 2019; 21:1476–1483.
17. Lynch KT, Mehaffey JH, Hawkins RB, Hassinger TE, Hallowell PT, Kirby JL. Bariatric surgery reduces incidence of atrial fibrillation: a propensity score-matched analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019; 15:279–285.
18. Fenger-Grøn M, Overvad K, Tjønneland A, Frost L. Lean body mass is the predominant anthropometric risk factor for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:2488–2497.
19. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Physical activity.
20. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2008; 118:800–807.
21. Osbak P, Mourier M, Kjaer A, et al. A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal.* 2011; 1080-1087.
22. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2009; 11:1156–1159.
23. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:1572–7.
24. Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, Tjønn A, Stoylen A, Rossvoll O, Wisloff U, Loennechen JP. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: a randomized trial. *Circulation.* 2016.
25. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, Ryschon K, Bommana S, Drisko J, Vanga S, Dawn B. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:1177–1182.
26. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, Darbar D. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110:369–372.
27. Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic link and clinical implications. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Apr;57(3):387–397.
28. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, Page RL, Heckbert SR. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25:853–858.

29. Gu J, Liu X, Wang X, Shi H, Tan H, Zhou L, Gu J, Jiang W, Wang Y. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Europace*. 2011;13:1256–1261.