

## Atriyal fibrilasyonda korunma

### Protection in atrial fibrillation

Dr. Lale Tokgözoğlu, Dr. Bülent Görenek#

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

#Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

**Özet**– Atriyal fibrilasyonda (AF) gerek ilaçlı tedaviler gerekse ilaç dışı tedaviler alanında sürekli yenilikler olmaktadır. Ancak, tedaviye yoğunlaştığımız kadar maalesef korunma konusuna eğilmemekteyiz. Halbuki, biliyoruz ki AF’de tedavi yaklaşımları hiç kolay değildir. Özellikle, ritim kontrolü konusunda elde edilen başarılar ne yazık ki çok yüksek olmaktadır. Bu bölümde AF gelişimini önlemeye yönelik neler yapabileceğimizi, değiştirebileceğimiz ya da kısmen değiştirebileceğimiz risk faktörlerini tartışacağız.

**A**triyum fibrilasyonu (AF) erişkinlerdeki en sık kalıcı özellik taşıyan supraventriküler aritmidir. İnme, en önemli komplikasyonudur. Atriyum fibrilasyonlu olgularda inme gelişme riski yaklaşık beş kat fazladır.<sup>[1,2]</sup> İnme, sonuçları itibari ile insan hayatını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Gerek AF’nin tedavisi, gerekse inme gibi komplikasyonlarının önlenmesi pratikte hiç kolay değildir. Halbuki, yaşam biçimimizde yapacağımız bazı değişikliklerle bu aritminin oluşumunu belli oranlarda önleyebilmek mümkündür. Tabi ki, hayat biçimi değişikliklerinden AF oluşumunu tamamen engellemesi beklenemez. Ancak, alınacak bazı önlemlerle AF görülme olasılığını ya da atak sıklığını azaltmak mümkündür.

Bu bölümde, AF’nin önlenmesi amacı ile neler yapabileceğimizi ve bu önlem ve uygulamaların oranda başarılı sonuçlar verdiğini tartışacağız.

#### Obezite

Obezitenin, AF için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Framingham Kalp Çalışması’nda, erişkinlerde AF gelişiminin en önemli sebeplerinden biri olarak obezite bulunmuştur.<sup>[3]</sup> Bu çalışmada, obez

**Summary**– There are constant innovations in both pharmacologic and non-pharmacologic treatments in atrial fibrillation (AF). However, we are not concerned with the subject of protection as much as treatment. Whereas, we know that treatment approaches are not easy in AF. Especially, success in rhythm control is not high. In this chapter, we will discuss the risk factors that we can partially or fully change and what can be done to prevent the development of AF.

olguların sol atriyum çapları daha geniş tespit edilmiştir. Danimarka’dan yayınlanan bir başka çalışmada, AF riskinde artışın yanısıra tromboemboli sıklığının da yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>[4]</sup> Obezitenin, hipertansiyon ve sol atrial büyümenin yanısıra supraventriküler ekstrasistollerini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, obezitenin önlenmesi AF riskini azaltır.

#### Kısaltmalar:

AF Atriyum fibrilasyonu  
UAS Uyku Apnesi Sendromu

#### Uyku Apnesi Sendromu (UAS)

Uyku apnesi, obezlerde daha yaygındır. Genel olarak, kardiyovasküler hastalıkların UAS varlığında sık görüldüğü bilinmektedir. Yapılmış çeşitli çalışmalarda, AF’nin bu hasta grubunda fazlalığı dikkat çekmiştir.<sup>[5,6]</sup> Nedeni tam bilinmese de, otonom disfonksiyonun hem UAS hem de yeni AF gelişiminde rol oynadığı üzerinde durulmaktadır.<sup>[7,8]</sup> Bazı çalışmalarda, uyku apnesi sendromu tedavisi alanlarda AF ataklarında belirgin azalmaların olduğu görülmüştür. Hatta, bu hastalarda ventriküler aritmilerde de azalma izlenmektedir.<sup>[9,10]</sup>

#### Diyet

Kalp sağlığı için uygun bir beslenme şekli AF

ataklarını azaltmaktadır. Sağlıklı diyetin kan basıncı, diyabet, koroner plak gelişimi ve atriyal anatomi ve fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkileri bu azalmanın muhtemel nedenleridir.

Atriyum fibrilasyonunu önlemeye yönelik bir diyet nasıl olmalıdır? Genelde buna yönelik bir çalışma olmamakla birlikte kalp damar hastalığını önlediği bilinen beslenmenin –yani sebze, meyve, baklagil, balık, az yağlı süt ürünlerinden zengin; aşırı şeker, işlenmiş gıda, şekerli içecek ve kırmızı etten fakir; toplam kalorinin yüksek olmadığı beslenme türünün- AF önlenmesinde de yararı olduğu söylenebilir. Kısaca, sağlıklı yollardan kilo verdiren diyetlerin AF korunmasında da işe yaradığını ifade edebiliriz.<sup>[11]</sup> Ancak, direkt olarak tek başına LDL yüksekliğinin bir risk faktörü olduğunu ifade etmek ve diyetle sadece LDL seviyesini azaltmaya yönelik yaklaşımların işe yaradığını söylemek doğru değildir. Yeni yayınlanan bir meta analizde (Multiethnic Study of Atherosclerosis, MESA) evvelce AF'si olmayan ancak takiplerinde AF gelişen 7142 hasta incelenmiştir.<sup>[12]</sup> HDL seviyesi yüksek olanlarda ( $\geq 60$  mg/dL'ye karşın  $\leq 40$  mg/dL) AF riskinin daha düşük olduğu (HR 0.64), yüksek trigiserid seviyesinin AF riskini yükselttiği (HR 1.6, TG  $\geq 200$  mg/dL'ye karşın  $\leq 150$  mg/dL) dikkat çekmiştir. Ancak, ne total kolesterol seviyesinin ne de LDL seviyesinin AF görülme sıklığı ile bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür.<sup>[11]</sup>

Antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi nedeniyle statinlerin kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimini azalttıkları bilinmektedir. Bununla birlikte, bugün için söz konusu uygulamaların AF gelişimini önlemede genel kabul görmesini destekleyecek kadar güçlü kanıtlar elimizde yoktur.

Balık yağı ve ondan elde edilen ürünlerin kullanımı konusu da oldukça tartışmalıdır. Bazı küçük çalışmaların sonuçları olumlu olsa da, randomize çalışmalarda gerek cerrahiye giden olgularda gerekse cerrahi uygulanmayan olgularda bu ürünlerin AF nükslerini azalttığı ya da yeni AF gelişimini engellediği gösterilememiştir.<sup>[13,14]</sup>

## Hipertansiyon

Hipertansiyonun AF için bir risk faktörü olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Örneğin, Framingham Kalp Çalışması'nda hipertansiyonu olan gerek erkek gerek kadın olgularda AF daha sık gözlenmişti.

<sup>[15]</sup> Yaklaşık onbeş bin olgunun dahil edildiği "Atherosclerotic Risk in Communities Study" de olguların %21.6'sında AF gelişimine hipertansiyonun katkısı olduğu ortaya konmuştu.<sup>[16]</sup> Hipertansiyonun neden olduğu ya da kolaylaştırdığı AF için muhtemel mekanizmalar arasında; artmış sempatik aktivasyonu, renin anjiotensin aldesteron sisteminin aktivasyonunu, atriyal hipertrofiyi, fibrozisi ve remodelingi saymak mümkündür.<sup>[17]</sup>

Hipertansiyona bağlı AF gelişiminin önlenmesinde yapabileceklerimiz açıkçası sınırlıdır. Ancak, tuz tüketimini azaltmak ve sağlıklı beslenme tansiyon değerlerimizde düşmeye neden olurken AF gelişim riskini de azalatabilir. Bu noktada, kan basıncını düşürmeye yönelik antihipertansif ilaçların da rolü önemlidir. Bununla birlikte, ilaç grupları arasındaki farklıklar önemli bir tartışma konusudur.

"The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension Study" de<sup>[18]</sup> losartan ve atenolol ile aynı düzeyde kan basıncı düşüşü sağlanırken, losartan alanlarda daha az inme görüldüğü rapor edilmişti.<sup>[18]</sup> Danimarka'dan yayınlanan bir çalışmada ise, AF'nin birincil korunmasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve reseptör blokörleri beta blokörlere üstün bulunmuştu.<sup>[19]</sup> Bu iki çalışmanın sonucu renin anjiyotensin sistem inhibisyonunun kan basıncı düşürücü etkiden farklı mekanizmalarla AF gelişimini önleyebildiğini düşündürmektedir.

Anjiyotensin reseptör blokörlerinin AF'nin ikincil korunmasında da önemli olabileceği yönünde kanıtlar vardır. Ancak, zihinleri karıştıran çalışma sonuçları da mevcuttur. Örneğin, "GISSI-AF" de antihipertansif ilaç olarak valsartan kullanılmış, ne varki AF gelişimini önlemede plaseboya bir üstünlüğü tespit edilememiştir.<sup>[20]</sup> Ancak, bu çalışmanın takip süresi sadece bir yıldır ve bilindiği gibi kullanılan ilaçların atriyal remodeling üzerine olan etkilerini gözlemlemek için daha uzun sürelerle ihtiyaç vardır.<sup>[21]</sup>

## Diyabet

Her ne kadar bazı çalışma sonuçları aksini söylese de, yüksek kan şekeri ve diyabetin AF için potansiyel risk faktörü olduğu uzun yıllardır genel kabul gören bir görüştür.<sup>[22]</sup> Nitekim, Framingham Kalp Çalışması'nda diyabet varlığının hem erkeklerde hem kadınlarda AF gelişim riskini artırdığı gösterilmişti (odds ratio sırası 1.4 ve 1.6).<sup>[15]</sup> Bununla birlikte, bu

çalışmada multivaryant analiz yapıp, kapak hastalıklarının etkisi dışlandığında diyabetin ciddi bir risk faktörü olmadığı görülmüştü. “ARIC” çalışmasında da diyabetli olgularda AF riskinin sadece %3.08 oranında arttığı bulunmuştu.<sup>[16]</sup> Benzer şekilde, “Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation” çalışmasında diyabetik hastalarda AF riskinde anlamlı bir artış tespit edilmemişti.<sup>[23]</sup>

Antidiyabetik ilaçların AF gelişimini azalttığı yönünde bazı çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda Tayvan’den yayınlanan 645.710 hastalık büyük bir çalışmada 13 yıllık takipte metformin kullanan hastalarda daha az AF tespit edilmiş, ancak bunun nedeni ve mekanizması açıklanamamıştır.<sup>[24]</sup>

Özetle söylemek gerekirse, diyabet AF gelişimine bir miktar katkıda bulunmaktadır. Ancak, bu katkı hipertansiyon, obezite ya da sigara kadar önemli boyutta değildir.

### Sigara

Sigaranın AF için bir risk faktörü olduğu hem Avrupalılarda, hem Afrikalılarda, hem de Japonlarda gösterilmiştir.<sup>[25-31]</sup> Bu risk, kadınlarda ve erkeklerde ayrıca beyazlarda ve zencilerde aynıdır.<sup>[25-32]</sup> Sigara ile diğer tütün ürünlerinin riski de benzer bulunmuştur.<sup>[33-35]</sup>

Gerek deneysel çalışmalar, gerekse klinik çalışmalar sigaranın AF oluşumuna neden olmasında en muhtemel nedenlerin enflamasyon, elektriki alterasyonlar, atriyal fibrozis, azalmış akciğer kapasitesi, miyokart enfarktüsü ve kalp yetersizliği olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[25,36-43]</sup>

Her ne kadar bu konuda yapılmış randomize çalışmalar yok ise de, sigarayı bırakmak AF riskini azaltabilmektedir.

### Hava kirliliği

Deneysel ve epidemiyolojik çalışma sonuçları hava kirliliğinin diyabet, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklarının riskini artırdığını göstermiştir.<sup>[44-49]</sup> Hava kirliliği enflamatuvar reaksiyonları artırarak otonom sinir sistemini etkileyebilmekte<sup>[48]</sup> ve AF gelişimine katkıda bulunabilmektedir.<sup>[50-52]</sup> Ne var ki, gene de olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Genel olarak kabul gören görüş, hava kirliliğinin özellikle altta yatan bir kalp hastalığı olanlarda AF’yi tetikleyebileceği yönündedir.<sup>[53]</sup>

### Kafein

Kafein, çayda, kahvede, kolada ve enerji içeceklerinde değişik oranlarda bulunmaktadır. Nörohormanal aktiviteyi artırarak ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu yaparak kardiyovasküler sistemi etkileyebilmektedir. Kafein aynı zamanda, AF için potansiyel bir tetikleyicidir.<sup>[54]</sup> Bununla birlikte, akut olarak yüksek hatta toksik dozlarda alımının supraventriküler aritmilerin oluşumuna az oranda katkısı olmaktadır.<sup>[55-57]</sup> Kronik kullanım ile ise bu tür aritmilerin oluşumuna katkısı gösterilememiştir.<sup>[58]</sup> Bu sebeple, günlük kullanımında AF’ye neden olabileceğini ifade etmek doğru olmaz.

### Alkol tüketimi

Alkol vagal tonusu azaltarak, hiperadrenerjik duruma sebep olarak, kardiyomiyozitlere direk toksik etki göstererek, atriyal iletiyi etkileyerek ve refraktörlüğü kısaltarak AF’yi tetikleme özelliğine sahiptir. Ancak, aşırı olmayan tüketim miktarlarında bunun klinik önemi tartışmalıdır. “Women’s Health Study” sonuçlarına göre günlük iki bardaktan fazla alkol tüketimi bir risktir.<sup>[59]</sup> Alınan alkol miktarı ne kadar artarsa risk de o kadar artmaktadır. Bir metanalizin sonuçlarına göre alkol tüketimi miktarı ile AF riski arasında lineer bir ilişki vardır.<sup>[60]</sup> Yüksek miktarda alkol tüketimi tromboembolik olay gelişimini de artırmaktadır. “Danish Diet, Cancer and Health Study” sonuçlarına göre haftada 27 bardaktan daha fazla alkol tüketen erkeklerde hem tromboemboli hem de ölüm olasılıkları daha yüksek olmaktadır.<sup>[61]</sup>

### Fiziksel aktivite

Kalp damar hastalıklarından korunmada fizik aktivite ve derecesinin ne olması gerektiği sorusu günümüzde çok tartışılan konulardan biridir. Kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmada fizik aktivitenin önemli bir rolü olduğu ve hareketsizliğin başlı başına bir risk faktörü olduğu açıkça gösterilmiştir. Ancak, fizik aktivitenin AF üzerine olan etkisi o kadar net bilinmemektedir. Kişinin atrial fibrilasyona girme riskini belirleyen değişkenler genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerdir.

Son zamanlarda, fizik aktivite derecesinin de önemli bir değişken olduğunu gösteren çalışmalar çıkmaktadır.<sup>[62]</sup> Fizik aktivite ve egzersizin akut ve kronik fizyolojik etkileri vardır. Yoğun egzersiz bazı durumlarda AF ve ani ölüm riskini artırabilir. Ancak,

düzenli olarak yapılan orta dereceli egzersizin yararlı olduğu ve atrial fibrilasyon riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Düzenli olarak egzersiz yapıldığı takdirde kalp hızının azaldığı, kan basıncının azaldığı, metabolik parametrelerden kan şekeri ve lipidler üzerine olumlu etkileri olduğu, kilonun azaldığı, endotel fonksiyonunun düzeldiği, enflamasyonun azaldığı bilinmektedir. Bütün bunlar dolaylı olarak atrial fibrilasyon gelişimini azaltacak etkide bulunurlar.<sup>[63]</sup> Buna karşın yoğun egzersiz ile katekolamin deşarjı, otonomik ton değişiklikleri, atrial gerilme, sağ ventrikül kardiyomiopatisi gibi oluşabilen durumlar AF riskini artırabilir.<sup>[64-69]</sup>

Bu güne kadar yapılan birçok çalışmada, yoğun egzersiz ve endurans çalışmalarının AF gelişimine olan etkisini araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu genç veya orta yaştaki sağlıklı kişilerde yapılmıştır. 44.410 sağlıklı erkeğin izlendiği bir çalışmada 30 yaş civarında yapılan yoğun egzersizin ileri yaşta AF gelişme riskini artırdığı, buna karşın 30 yaşlarında orta derecede egzersiz yapmanın ileri yaşta AF riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>[70]</sup> Benzer sonuçlar daha ileri yaştaki atletlerde gözlenmiş, orta yaşta yapılan egzersizin derecesi ileri yaşta AF gelişme riskini öngörmüştür.<sup>[71]</sup> Ağır egzersiz ve endurans çalışmaları ile AF riskinin artabileceğine dair birçok çalışma varsa da böyle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu nedenle, kesin bir sonuca varmak kolay değildir. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane analizinde ağır egzersiz yapanlarda AF gelişim riski gösterilememiştir.<sup>[72-77]</sup> Yine yakın zamanda yayınlanan bir meta-analiz atletlerde AF gelişme riskini atlet olmayan kişilerle kıyaslamıştır. Birçok ufak çalışmanın toplamından yararlanarak yapılan bu meta-analizde AF gelişme riski atletlerde diğerlerine göre daha fazla bulunmuştur. Ancak, bu meta-analiz kontrol grubu ile atlet grubu yaşlarının farklı olması ve içerdiği çalışmalarda endurans çalışması derecesinin farklı olması nedeniyle eleştirilmiştir.<sup>[78]</sup> Yaş, yapılan spor türü, kaç yıldır ne şiddette egzersiz yapıldığı sonuçları etkilediğinden bu güne dek yapılan çalışmalardan net bir sonuç ve herkes için geçerli bir formül çıkarmak mümkün değildir. Ancak, çok ağır egzersizin AF gelişimini kolaylaştırıcı ufak bir katkısının olduğu düşünülmektedir.

İleriye yönelik epidemiyolojik çalışmalar, yaşlılarda fizik aktivite derecesi ve AF riski arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. "Cardiovascular Health Study" bu konuda yapılmış önemli ileriye

yönelik çalışmalardan biridir. Bu çalışmada, hafif ve orta derecede fizik aktivite, özellikle boş zamanlarını spor veya yürüyüş ile değerlendiren 65 yaş üzeri kişilerde AF gelişme riski daha düşük bulunmuştur. Hiç fizik aktivite yapmayanlara göre hafif-orta aktivite ile risk azalmış, ağır egzersiz yapanlarda ise bir miktar artmıştır.<sup>[71]</sup> Bu çalışmada, hiç egzersiz yapmayanlarda komorbidite olma olasılığı değerlendirmenin net yapılmasını güçleştirmektedir. Hareketsiz yaşamın AF açısından risk oluşturduğuna bir kanıt da Afrika'dan gelmektedir. Afrika'nın kırsal alanında sedanter yaşamın hiç olmadığı bölgelerde yapılan bir çalışma bu bölgede yaşayanlarda 50 yaşından sonra AF riskini çok düşük bulmuştur.<sup>[79]</sup> Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz eğitiminin diastolik fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir.<sup>[80]</sup>

### Peki o zaman hastalarımıza ne önerelim?

Sağlıklı kişilere her yaşta hafif ve orta şiddette egzersiz önerebiliriz. Ağır egzersiz yapan atletlere egzersizi bırakmayı veya azaltmayı gerektirecek kadar kanıt ise yoktur. Genel olarak, orta derecede fizik aktivitenin kalp damar sağlığını koruduğunu ve AF riskini azalttığını söyleyebiliriz.

*Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.*

### KAYNAKLAR

1. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.
2. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84. [Crossref](#)
3. 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;292:2471-7. [Crossref](#)
4. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-17. [Crossref](#)
5. Fung JW, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
6. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7. [Crossref](#)
7. Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial

- fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2075–83. [Crossref](#)
8. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:669–77. [Crossref](#)
  9. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Köhler U, Heitmann J, Peter JH, et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996;77:1310–4. [Crossref](#)
  10. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070–6. [Crossref](#)
  11. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:90–100. [Crossref](#)
  12. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001211.
  13. Mozaffarian D, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Sandesara CM, Metcalf RG, Latini R, et al. Fish oil and post-operative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2194–6. [Crossref](#)
  14. Darghosian L, Free M, Li J, Gebretsadik T, Bian A, Shintani A, McBride BF, et al. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:196–201. [Crossref](#)
  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;271:840–4. [Crossref](#)
  16. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501–8. [Crossref](#)
  17. Van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, Anderson ME, Benjamin EJ, Brundel B, et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9–10, 2013. *Heart Rhythm* 2015;12:5–e29. [Crossref](#)
  18. Wachtell K, Lehto M, Gerdt E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–9. [Crossref](#)
  19. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Anti-hypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:1205–14. [Crossref](#)
  20. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606–17.
  21. Gillis AM. Angiotensin-receptor blockers for prevention of atrial fibrillation—a matter of timing or target? *N Engl J Med* 2009;360:1669–71. [Crossref](#)
  22. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O’Keefe J, Morin DP, Khatib S, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:394–409. [Crossref](#)
  23. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:634–8.
  24. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:123. [Crossref](#)
  25. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–6. [Crossref](#)
  26. Pfister R, Brägelmann J, Michels G, Wareham NJ, Luben R, Khaw KT. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:932,9.
  27. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102. [Crossref](#)
  28. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøhll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72. [Crossref](#)
  29. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J* 2013;34:2243–51.
  30. Rodriguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC Jr, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol* 2015;25:71–6.
  31. Suzuki S, Otsuka T, Sagara K, Kano H, Matsuno S, Takai H, et al. Association between smoking habits and the first-time appearance of atrial fibrillation in Japanese patients: Evidence from the Shinken Database. *J Cardiol* 2015;66:73–9. [Crossref](#)
  32. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163–9.

33. Korantzopoulos P, Liu T, Papaioannides D, Li G, Goudevenos JA. Atrial fibrillation and marijuana smoking. *Int J Clin Pract* 2008;62:308–13. [Crossref](#)
34. Rigotti NA, Eagle KA. Atrial fibrillation while chewing nicotine gum. *JAMA* 1986;255:1018. [Crossref](#)
35. Stewart PM, Catterall JR. Chronic nicotine ingestion and atrial fibrillation. *Br Heart J* 1985;54:222–3. [Crossref](#)
36. Levitzky YS, Guo CY, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keane JF Jr, et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: the framingham offspring. *Atherosclerosis* 2008;201:217–24. [Crossref](#)
37. Tuan TC, Chang SL, Tai CT, Lin YJ, Hu YF, Lo LW, et al. Impairment of the atrial substrates by chronic cigarette smoking in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:259–65. [Crossref](#)
38. Hayashi H, Omichi C, Miyauchi Y, Mandel WJ, Lin SF, Chen PS, et al. Age-related sensitivity to nicotine for inducible atrial tachycardia and atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2091–8. [Crossref](#)
39. Goette A. Nicotine, atrial fibrosis, and atrial fibrillation: do microRNAs help to clear the smoke? *Cardiovasc Res* 2009;83:421–2. [Crossref](#)
40. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, Bukowska A, Peters B, Klein HU, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007;93:1056–63. [Crossref](#)
41. Shan H, Zhang Y, Lu Y, Zhang Y, Pan Z, Cai B, et al. Down-regulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodeling in canines. *Cardiovasc Res* 2009;83:465–72. [Crossref](#)
42. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012–6. [Crossref](#)
43. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2014;129:971–80. [Crossref](#)
44. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:83–93. [Crossref](#)
45. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes* 2012;61:3037–45. [Crossref](#)
46. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:2331–78. [Crossref](#)
47. Brook RD, Rajagopalan S. Particulate matter, air pollution, and blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2009;3:332–50.
48. Pope CA 3rd, Turner MC, Burnett RT, Jerrett M, Gapstur SM, Diver WR, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality. *Circ Res* 2015;116:108–15. [Crossref](#)
49. Peters A, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001;22:1198–204. [Crossref](#)
50. Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, et al. Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2012;172:229–34. [Crossref](#)
51. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GA; Investigators of the Registry of Canadian Stroke Network. Fine particulate air pollution (PM<sub>2.5</sub>) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology* 2011;22:422–31.
52. Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *Stroke* 2005;36:2549–53.
53. Perez L, Wolf K, Hennig F, Penell J, Basagaña X, Foraster M, et al. Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study. *Environ Health Perspect* 2015;123:597–605. [Crossref](#)
54. Rashid A, Hines M, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Lovallo W. The effects of caffeine on the inducibility of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 2006;39:421–5. [Crossref](#)
55. Newcombe PF, Renton KW, Rautaharju PM, Spencer CA, Montague TJ. High-dose caffeine and cardiac rate and rhythm in normal subjects. *Chest* 1988;94:90–4. [Crossref](#)
56. Strubelt O, Diederich KW. Experimental treatment of the acute cardiovascular toxicity of caffeine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:29–33. [Crossref](#)
57. Donnerstein RL, Zhu D, Samson R, Bender AM, Goldberg SJ. Acute effects of caffeine ingestion on signal-averaged electrocardiograms. *Am Heart J* 1998;136:643–6. [Crossref](#)
58. Caldeira D, Martins C, Alves LB, Pereira H, Ferreira JJ, Costa J. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2013;99:1383–9. [Crossref](#)
59. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, Buring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA* 2008;300:2489–96. [Crossref](#)
60. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:427–36. [Crossref](#)
61. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99:1093–9. [Crossref](#)
62. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453–68. [Crossref](#)
63. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, O'Keefe J, Morin DP, Khatib S, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc* 2013;88:394–409. [Crossref](#)
64. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15 Suppl A:9–16.
65. D'Ascenzi F, Cameli M, Padeletti M, Lisi M, Zacà V, Natali

- B, et al. Characterization of right atrial function and dimension in top-level athletes: a speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:87–94. [Crossref](#)
66. D’Andrea A, Riegler L, Cocchia R, Scarafilo R, Salerno G, Gravino R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Heart J* 2010;159:1155–61. [Crossref](#)
67. Brugger N, Krause R, Carlen F, Rimensberger C, Hille R, Steck H, et al. Effect of lifetime endurance training on left atrial mechanical function and on the risk of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014;170:419–25. [Crossref](#)
68. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation* 2011;123:13–22. [Crossref](#)
69. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med* 2007;41:447–52. [Crossref](#)
70. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart* 2014;100:1037–42.
71. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800–7.
72. O’Keefe JH, Schnohr P, Lavie CJ. The dose of running that best confers longevity. *Heart* 2013;99:588–90. [Crossref](#)
73. Schnohr P, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Longevity in male and female joggers: the Copenhagen City Heart Study. *Am J Epidemiol* 2013;177:683–9. [Crossref](#)
74. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472–81. [Crossref](#)
75. Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors—a 28–30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:100–5. [Crossref](#)
76. Ofman P, Khawaja O, Rahilly-Tierney CR, Peralta A, Hoffmeister P, Reynolds MR, et al. Regular physical activity and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:252–6. [Crossref](#)
77. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:467–76.
78. 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;11:1156–9. [Crossref](#)
79. Koopman JJ, van Bodegom D, Westendorp RG, Jukema JW. Scarcity of atrial fibrillation in a traditional African population: a community-based study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:87. [Crossref](#)
80. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780–91. [Crossref](#)