

MED-3950 5.ÅRSOPPGAVEN

PROFESJONSSTUDIET I MEDISIN VED UNIVERSITETET I TROMSØ –
NORGES ARKTISKE UNIVERSITET



UiT / NORGES ARKTISKE
UNIVERSITET

SAMMENHENGEN MELLOM ATRIEFLIMMER OG FYSISK AKTIVITET

→ Et litteraturstudium

Av: Karen Marie Rismo

MK-10

91642333, karen_rismo@hotmail.com

Veileder: Bente Morseth

Førsteamanuensis/postdoc

bente.morseth@uit.no

BODØ 29.05.15

Sammendrag

Formål

Rundt 65 000 nordmenn er rammet av atrieflimmer og forekomsten er økende. De siste årene har det blitt spekulert i om atrieflimmer (AF) kan være en konsekvens av store treningsmengder. Kunnskap om en mulig sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet er viktig da en liten økning i AF-risiko kan føre til stor økning i sykelighet. Denne litteraturstudien tar for seg sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet, både ved å se på betydning av trening på mosjonistnivå og på elitenivå.

Materiale og metode

Oppgaven er et litteraturstudium og hovedmålet har vært å gjennomgå epidemiologiske studier av sammenhenger mellom atrieflimmer og fysisk aktivitet. Totalt omfatter litteraturstudien 18 studier.

Resultat og diskusjon

Av de 18 inkluderte studiene, viser seks at fysisk aktivitet gir *økt* risiko for AF mens seks finner at fysisk aktivitet *reduserer* risikoen for AF. To studier viser *ingen sammenheng* mellom de to variablene, hvorav den ene kun ser på AF og arbeidsrelatert fysisk aktivitet. Fire av de inkluderte studiene omhandler atleter og AF, alle disse konkluderer med at *atleter har økt AF-risiko*. Generelt er studiene er sprikende i resultatene, svært heterogene og har store metodologiske ulikheter.

Konklusjon

Denne litteraturstudien gir støtte til hypotesen om at det er en sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet, men om fysisk aktivitet øker eller reduserer risikoen for AF eller begge deler, kan ikke sies for sikkert. Flere av de inkluderte studiene viser at intensiv og regelmessig fysisk aktivitet kan være assosiert med økt risiko for AF, mens andre viser at fysisk aktivitet kan redusere AF-risikoen. Regelmessig fysisk aktivitet har en positiv helseeffekt og er viktig for folkehelsen. Funnene i denne litteraturstudien er ikke sterke eller konsise nok til at noen bør frarådes fysisk aktivitet.

Forkortelser

AF – Atrieflimmer

EKG – Elektrokardiogram

AV-knute – atrioventrikulær knute

EKKO – ekkokardiogram

aEKG – arbeids-EKG/belastningsEKG

Akutt MI – akutt hjerteinfarkt

DVT – dyp venetrombose

LE – lungeemboli

VTE – venøs tromboembolisk sykdom

VV-masse – venstre ventrikkel masse

eGFR – estimert glomerulær filtrasjonsrate

ANS – Det autonome nervesystem

AP – Aksjonspotensiale

HF – hjertefrekvens

HR – Hazard ratio

95% KI – 95% konfidensintervall

RR – Relativ risiko

HT – Hypertensjon

METt/dag – metabolsk ekvivalent timer per dag

LAF – Lone atrieflimmer

BMI – Body Mass Index (kroppsmasseindeks)

OR – odds ratio

LM – Legemiddel

PAF – Paroxystisk atrieflimmer

VO₂ maks – Maksimalt O₂-opptak

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	2
FORKORTELSER	3
1.0 BAKGRUNN	5
1.1 INTRODUKSJON	5
1.2 ATRIEFLIMMER – EN OVERSIKT	5
1.2.1 DEFINISJON	5
1.2.2 KLASSIFIKASJON	6
1.2.3 KLINIKK	7
1.2.4 DIAGNOSTIKK	7
1.3 EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER	8
1.3.1 EPIDEMIOLOGI	8
1.3.2 RISIKOFAKTORER OG KOMORBIDE TILSTANDER	8
1.3.3 ANDRE RISIKOFAKTORER	10
1.4 MEKANISMER BAK ATRIEFLIMMER	11
1.4.1 DEFINISJONER	11
1.4.2 ELEKTROFYSIOLOGI I ATRIENE	12
1.4.3 MEKANISMER BAK ATRIEFLIMMER	12
1.4.4 AV-KNUTENS ROLLE	14
1.5 KONSEKVENSER/KOMPLIKASJONER	15
1.5.1 RISIKO FOR EMBOLISERING	15
1.5.2 MORTALITET	15
1.5.3 HJERTEINFARKT	16
1.6 ”THE ATHLETE’S HEART”	16
2.0 MATERIALE OG METODE	16
2.1 ARBEIDSPROSESSEN	17
3.0 RESULTATER	18
3.1 OVERSIKTSARTIKLER OG METAANALYSER	18
3.2 EPIDEMIOLOGI – SAMMENHENG MELLOM AF OG FYSISK AKTIVITET	18
3.2.1 FYSISK AKTIVITET OG ATRIEFLIMMER	19
3.2.2 ATRIEFLIMMER HOS ATLETER	27
4.0 DISKUSJON	29
4.1 BEGRENSENINGER VED STUDIENE	29
4.1.1 MULIGE FEILKILDER SOM MÅ TAS I BETRAKTNING	29
4.2 FUNN I STUDIENE	31
4.2.1 STUDIER SOM VISER AT FYSISK AKTIVITET GIR ØKT RISIKO FOR AF	32
4.2.2 STUDIER SOM VISER AT FYSISK AKTIVITET REDUSERER RISIKOEN FOR AF	34
4.2.3 STUDIER SOM IKKE VISER SAMMENHENG MELLOM AF OG FYSISK AKTIVITET	36
4.2.4 STUDIER SOM VISER AT ATLETER HAR EN ØKT RISIKO FOR AF	37
4.3 HYPOTESER ANGÅENDE EN MULIG SAMMENHENG MELLOM AF OG FYSISK AKTIVITET – MULIGE PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER	37
4.4 KONKLUSJON	40
REFERANSER	41

1.0 Bakgrunn

1.1 Introduksjon

Atrieflimmer (AF) har i vestlige land en forekomst på 1-2% av befolkningen (1).

Forekomsten øker med alder og har økt de siste ti årene (1). Til sammen antas det at omtrent 65 000 nordmenn er rammet av AF (2). De senere år har det blitt spekulert i om AF være en konsekvens av høye treningsmengder.

Dagliglivet, både i Norge og i andre deler av verden, krever stadig mindre fysisk aktivitet. Parallelt med dette er vi inne i en treningsbølge der intensiv trening er blitt en populær fritidsbeskjeftigelse (3). Dermed er spørsmålet om man kan ”trene på seg flimmer” aktuelt for andre enn atleter som driver konkurransedrett, selv om sistnevnte har blitt studert hyppigst (2).

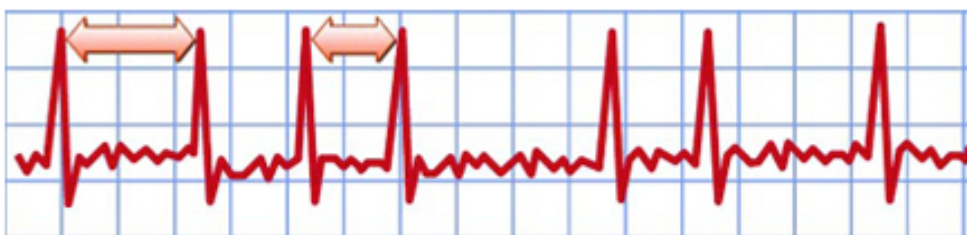
Kunnskap om en mulig sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet er viktig i et folkehelseperspektiv da en liten økning i AF-risiko kan føre til en stor økning i sykelighet da store deler av befolkningen er under risiko (3). Jeg skal derfor se på sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet, både ved å se på betydninga av trening på mosjonistnivå og betydninga av trening på elitenivå.

1.2 Atrieflimmer – en oversikt

1.2.1 Definisjon

AF er en takarytmi som kjennetegnes av uregelmessig atrieaktivitet med frekvens 350-600 og helt uregelmessig AV-overledning (2). Ventrikkelfrekvensen er uregelmessig med frekvens oftest 100-150. På EKG sees ingen sikre P-bølger, kun en uregelmessig basislinje mellom QRS kompleksene. Da ventrikkelrytmen er uregelmessig vil RR avstanden variere.

FIGUR 1: EKG ved AF (4)



1.2.2 Klassifikasjon

Atrieflimmer kan klassifiseres etter varighet av episodene (3):

- Paroksyttisk atrieflimmer: Atrieflimmer som terminerer spontant eller ved intervensjon innen 7 dager etter debut. Anfallsepisodene kan komme tilbake med variabel frekvens.
- Persisterende atrieflimmer: Atrieflimmer som varer over 7 dager.
- Permanent atrieflimmer: Brukes når pasienten og legen sammen bestemmer seg for å stoppe videre forsøk på konvertering/opprettholdelse av sinusrytme.

Typisk progredierer atrieflimmer fra paroksyttisk til persistent, men pasienter kan veksle mellom begge formene i løpet av livet (3). Den ovenstående klassifiseringsmåten brukes for tilbakevendende AF episoder med varighet over 30 s og uten en reversibel årsak. **Sekundær AF** som forekommer ved MI, hjertekirurgi, perikarditt, hyperthyroidisme, LE etc vurderes separat – AF er ikke det primære problemet og behandling av den underliggende årsaken terminerer AF uten tilbakefall (3).

”**Lone AF**” er en tidligere hyppig brukt betegnelse på en gruppe lavrisiko AF-pasienter - yngre personer uten klinisk eller ekkokardiografisk bevis på kardiovaskulær sykdom, hypertensjon eller diabetes mellitus (2). ”Lone AF” kan beskrives som en eksklusjonsdiagnose da det krever eksklusjon av kardiopulmonal sykdom og andre kjente årsaker til AF/risikofaktorer som kan være assosiert med AF (5). Mulige risikofaktorer for ”lone AF” inkluderer kjønn (78% er menn (6)), arv (pasienter med ”lone AF” har oftere en førstegradsslektning med AF sammenlignet med pasienter med andre typer AF (7)), sosioøkonomiske faktorer, alkoholinntak, utholdenhetstrening og inflammasjon (5). Fordi definisjonene av ”lone AF” varierer, er betegnelsen potensielt forvirrende (2), og mange mener at den ikke øker forståelsen for mekanismene bak AF (8).

Tilbakevendende AF: De fleste pasientene som har atrieflimmer vil ha tilbakevendende episoder. I en oppfølgingsstudie (9) av 110 AF pasienter som var under stabil antiarytmisk behandling, fant man at 88% av pasientene fikk nye episoder av AF i løpet av oppfølgingstida (19 +/- 11 mnd). Dette viser en høy insidens av tilbakevendende AF til tross for optimalisert antiarytmisk behandling.

1.2.3 Klinikk (10, 11)

Symptomer: Vanligvis vil symptomene varieres med ventrikkelfrekvensen (jo raskere, dess flere symptomer) og type atrieflimmer (persisterende gir ofte mindre uttalte symptomer).

Typiske symptomer inkluderer hjertebank/palpitasjoner, redusert fysisk yteevne, dyspne, brystmerter, slapphet, svimmelhet, synkope og nærsynkope. Asymptomatisk AF forekommer.

Utløsende faktorer kan være tilstede og inkluderer fysisk aktivitet, sterke følelser, alkoholinntak og infeksjoner.

Ofte har pasientene **underliggende sykdommer** som hjertekarsykdommer, diabetes, hypertensjon, lungesykdommer og potensielt reversible årsaker som hyperthyreose (se avsnitt om epidemiologi og risikofaktorer).

Kliniske funn inkluderer rask og uregelmessig puls (frekvens rundt 100-200) og uregelmessig hjerteraksjon. I tillegg kan man ha symptomer på underliggende sykdommer og evt tegn følgetilstander som hjertesvikt – lungeødem, perifere ødemer, leverstuvning og halsvenestuvning.

1.2.4 Diagnostikk (10, 11)

Typisk sykehistorie og funn ved klinisk undersøkelse er viktig når AF-diagnosen skal stilles.

Tilleggsundersøkelser inkluderer:

- Rytmemonitorering:
 - a) EKG: Brukes til å verifisere tilstedeværelsen av AF og er nødvendig for å stille diagnosen. EKG er også viktig i diagnostiseringa av underliggende tilstander som hypertrofi, koronarsykdom og andre ledningsforstyrrelser.
 - b) Holtermonitorering: Monitorering av hjerterytmene over lengre tid (24 t – 1 uke). Brukes ved symptomatisk arytmi det EKG ikke fanger opp rytmeforstyrrelsen eller for å vurdere frekvensvariasjon gjennom døgnet/fastslå relasjon mellom symptomer og HR.
- Blodprøver: Med tanke på risikofaktorer og underliggende sykdommer. Hb, CRP, HbA1c, blodsukker, fT4, TSH, elektrolytter, kreatinin.
- EKKO: Bør gjøres hos pasienter med nyoppstått atrieflimmer bla for å se etter tegn på underliggende hjertesykdom.

- Utredning med tanke på ischemi (aEKG): Bør overveies hos pasienter med symptomer/tegn på ischemisk hjertesykdom. Kan også være viktig i behandlingsøyesmed da noen antiarytmika ikke bør brukes av pasienter med koronarsykdom.

1.3 Epidemiologi og risikofaktorer

Atrieflimmer er den vanligste vedvarende arytmien i klinisk praksis. Pasienter med AF har økt mortalitetsrisiko, samt økt risiko for hjertesvikt og tromboembolisme (13,14).

1.3.1 Epidemiologi

AF er et globalt helseproblem. Studier viser økende prevalens og insidens verden over, og det snakkes om en pågående global epidemi (15, 16).

1.3.1.1 Prevalens

Prevalensen avhenger av populasjonen som studeres; risikoen for AF øker med alder og underliggende hjertesykdom (16,17). Totalt anslås forekomsten av AF i vestlige land til 1-2% av befolkningen (18). Forekomsten øker med alderen, fra under 0.5% ved 40-50 års alder til 5-15% ved 80 år. Den er også noe høyere hos menn enn hos kvinner og har økt de siste 10 årene (18). Det antas at rundt 65 000 av Norges befolkning har AF, og at 20-25 000 av disse er under 67 år (19).

1.3.1.2 Livstidsrisiko

Livstidsrisikoen for å utvikle AF ble analysert i en rapport fra ”Framingham Heart Study” (20). Alle i studien som ikke hadde atrieflimmer ved fylte 40 år ble inkludert. 3999 menn og 4726 kvinner ble fulgt fra 1968 til 1999. Livstidsrisiko ved 40 år ble beregnet til å være 26% for menn og 23% for kvinner, dvs ca 1 av 4. Når man regnet med de som hadde utviklet AF uten hjertesvikt eller MI, var livstidsrisiko ca 16%. Disse risikoestimatene viser hvilken stor helsebyrde atrieflimmer er.

1.3.2 Risikofaktorer og komorbide tilstander

Hypertensiv hjertesykdom og koronarsykdom er de vanligste underliggende sykdommene hos pasienter med AF i i-land. Reumatisk hjertesykdom er nå sjeldent i i-land, men er assosiert med en mye høyere insidens av AF (12).

Hypertensjon: Som en del av Framinghamstudien ble 2325 menn og 2866 kvinner fulgt opp i 22 år med tanke på utvikling av atrieflimmer i relasjon til forutgående kardiovaskulær

sykdom og risikofaktorer (21). **Hypertensiv kardiovaskulær sykdom** var den vanligste forutgående sykdommen, mye fordi den er så vanlig i befolkningen.

Koronarsykdom: AF er vanligvis ikke assosiert med koronarsykdom (forekommer sjeldent hos pasienter med kronisk stabil koronarsykdom (22)) dersom ikke koronarsykdommen kompliseres av akutt MI eller hjertesvikt. I forløpet av et **akutt MI**, får 6-10.4% av pasientene AF (23, 24). **Hjertesvikt** og AF forekommer ofte samtidig, begge tilstandene predisponerer for hverandre. I den nevnte Framinghamstudien (21) var hjertesvikt og reumatisk hjertesykdom de kraftigste prediktorene for AF med en relativ risikoøkning på rundt 6.

Klaffesykdom: Omtrent alle klaffefeil som fører til signifikant stenose eller insuffisiens er assosiert med utviklingen av AF (UptoDate).

Hypertrofisk kardiomyopati: En studie (25) tok for seg 202 pasienter med hypertrofisk kardiomyopati i aldersgruppen 1-74 år og fulgte disse opp i 1-30 år. Atrieflimmer viste seg å være ganske vanlig, og forekom hos 57 av pasientene (28%).

Medfødt hjertesykdom: AF har blitt rapportert hos 20% av voksne med atriaseptumdefekt (26).

Venøs tromboembolisk sykdom (DVT og LE) er assosiert med 63% høyere risiko for AF (27). Mekanismen er ukjent, men det spekuleres om den kan være relatert til økningen i lungekarmotstand og afterload, som kan føre til ariestrekk (27, 28).

Overvekt er assosiert med en økt risiko for AF. Mulige årsaker til dette kan være økt atrietrykk og -volum, forkortet effektiv refraktærperiode i venstre atrium og lungevenene (29).

Diabetes og metabolsk syndrom: Tilstedeværelsen av diabetes er assosiert med en økt risiko for AF (30), økt VV-masse og økt arteriell stivhet kan være mulige mekanismer (31). Metabolsk syndrom inkluderer de nevnte risikofaktorene diabetes, overvekt og hypertensjon samt en fjerde faktor (dyslipidemi). Risiko for utvikling av AF er økt hos pasienter med metabolsk syndrom (32).

Hyperthyroidisme: Atrieflimmer er en vanlig kardial manifestasjon av hyperthyroidisme (33, 34).

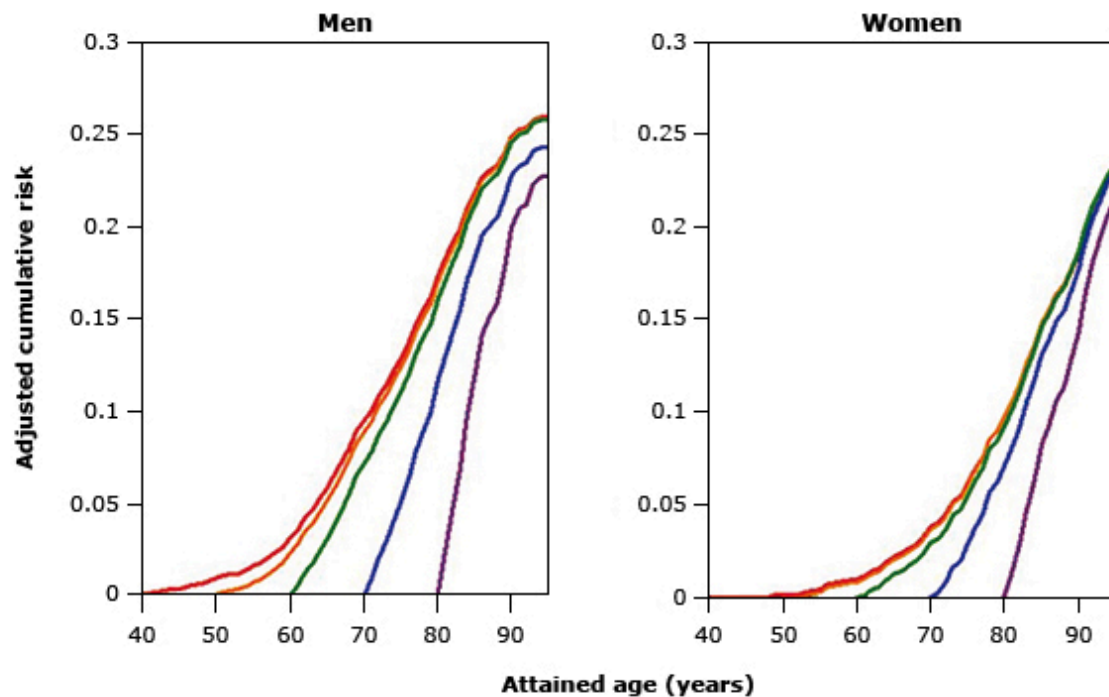
Kronisk nyresykdom øker risiko for utvikling av AF (35).

Kirurgi: AF forekommer ofte i forbindelse med kirurgi, da spesielt i forbindelse med hjertekirurgi. En oversiktsstudie (36) viser at AF forekommer hos 10-65% av pasientene etter hjertekirurgi.

1.3.3 Andre risikofaktorer

Alder og kjønn:

FIGUR 2 Prevalens av AF med alder og kjønn (37).



Figuren viser livstidsrisiko for utvikling av AF fra ”The Framingham Heart Study” (20). Risikoen øker med økende alder og er større for menn enn for kvinner.

Familiehistorie/genetikk/arv: AF hos foreldre øker den fremtidige risikoen for AF hos avkommet, noe som støtter det at det finnes en genetisk mottakelighet for AF (38).

Inflammasjon og infeksjon: Inflammasjon kan spille en rolle når det kommer til utviklingen av AF. Dette diskuteres senere i oppgaven.

Autonom dysfunksjon: ANS kan være involvert i initiering og opprettholdelse av AF. Både forhøyet vagal og forhøyet sympatisk tonus kan promotere AF (39).

- Vagal AF: I normale hjerter er vagal tonus dominerende, noe som stemmer med at vagal AF vanligvis observeres hos pasienter uten detekterbar hjertesykdom, gjerne hos unge voksne atletiske menn med lav HR under hvile eller søvn.
- Sympatisk AF (AF induisert av økt sympatisk tonus) observeres ved tilstedeværelsen av hjertesykdom eller ved trening/økt aktivitet.

QT-intervall: Både personer med forlenget og forkortet QT-tid syndrom har en økt risiko for AF (40, 41).

1.4 Mekanismer bak atrieflimmer

1.4.1 Definisjoner (42)

Trigger: Et hurtigfyrende fokus (ofte med utgangspunkt i pulmonalvenene) som kan initiere AF.

3 mekanismer bak hjerterytmeforstyrrelser:

- 1) Triggeraktivitet: Refererer til ekstra depolariseringer, som finner sted samtidig som eller umiddelbart etter en hjertedepolarisering og som kan medføre en vedvarende hjerterytmeforstyrrelse.
- 2) Automatisitet: Evnen til å depolarisere uten ytre påvirkning, dvs at hjertemuskelcellen starter et AP på egen hånd.
- 3) Reentry: Den vanligste mekanismen. Begrepet refererer til tilstedeværelsen av en eller flere elektriske kretser der elektrisk aktivering forløper i en sirkel for å komplettere en selvoppretholdende krets.

Substrat: Mekanisk/anatomisk struktur i atriene der AF kan finne sted.

Remodellering

- Substratremodellering: Utvikling av AF vil føre til endringer av den anatomiske/mekaniske substratstrukturen → substratremodellering. Dette kan øke sannsynligheten for utvikling og opprettholdelse av AF over tid.

- Elektrisk remodelisering: Utvikling av AF vil føre til endringer i atriets elektriske egenskaper (refraktærtid og ledning) → elektrisk remodelisering. Dette kan også øke sannsynligheten for utvikling og opprettholdelse av AF over tid.

1.4.2 Elektrofysiologi i atriene

Atriene består av "fast response" vev som er avhengig av den hurtige aktiveringa spenningsavhengige Na⁺ kanaler for å komme til fase 0 (rask depolarisering). Normalt atriemyokard har de påfølgende egenskapene (43-45):

- Kort AP-varighet
- Cellulær reaktivering kan forekomme kjapt pga den korte refraktærperioden (i motsetning til purkinjefibre og ventrikkelmuskulatur).
- Svært hurtig elektrisk ledning kan forekomme
- Refraktærperioden forkortes ved økende rytme.

Disse elektrofysiologiske egenskapene muliggjør utviklingen av svært komplekse ledningsmønstre og en ekstremt hurtig atrierytme, som ved AF (42).

1.4.3 Mekanismer bak atrieflimmer

1.4.3.1 Triggere

Et enslig fokus som fyrer hurtig i atriene kan være trigger for ledning av flimmeraktivitet gjennom atriene. Dette fokuset ligger vanligvis plassert i pulmonalvenene.

Elektrofysiologiske studier har vist at atriemuskulatur strekker seg inn i disse venene og kan medføre repetitiv firing eller tilstedeværelsen av episodisk reentryaktivering her (46). I tillegg kan atriestrek (som feks forekommer ved hjertesvikt) øke tendensen til hurtig firing fra pulmonalvenene som et resultat av strekksensitive ionekanaler (47).

Mer sjeldent kan AF triggeres av hurtig firing fra andre fokus (feks vev nært pulmonalvenene, v.cava superior eller coronarsinus) eller andre typer supraventrikulære takykardier.

Atrietakykardi, atrieflutter og andre supraventrikulære takykardier kan initierer AF hos predisponerte pasienter. Interaksjonen mellom disse arytmiene og AF er ikke godt forstått, men atrieflutter og AF forekommer ofte samtidig.

1.4.3.2 Opprettholdelse av AF

Hos pasienter med persisterende AF, tror man at arytmien opprettholdes av en eller flere abnormaliteter i atrievev. Under beskrives faktorer som kan være med på å opprettholde AF.

Remodellering av atriene

Strukturelle eller elektriske endringer i atriene (remodellering) kan predisponere for utvikling og opprettholdelse av AF. Dette kan skje ved at endringene legger til rette for/danner elektriske reentry kretser eller triggere som kan føre til AF (48-49). Det er også velkjent at tilstedeværelsen av AF resulterer i remodellering av atriene over tid, noe som forklarer konseptet om at AF fører til AF. Altså, dess lengre en pasient har hatt konstant AF, dess mer endret er atriene og jo vanskeligere er det å konvertere til samt opprettholde sinusrytme.

Elektrisk remodellering

Som tidligere nevnt regnes AF ofte som en progressiv sykdom der paroksysk atrieflimmer går over i kronisk atrieflimmer. I en dyrestudie (49) der man implanterte pacemakere i 12 geiter som ga dem kunstig kronisk AF, fant man at det i løpet av det første døgnet skjedde flere elektrofysiologiske endringer. Disse inkluderte økt sannsynlighet for å indusere AF via ett enkelt prematurt stimulus (fra 24% til 76%) samt en forlengelse av den atriale refraktærperioden. En senere studie på geiter utført av de samme forskerne (50) konkluderte med at elektrisk remodellering kommer av den høye raten av elektrisk aktivering, som stimulerer AF-relaterte endringer i refraktærperioden.

Normalt vil refraktærperioden forkortes ved en økt HF (som ved AF) og forlenges når HF går ned. Hos pasienter med akutt eller kronisk AF vil refraktærperioden ikke klare å tilpasse seg lav HF, slik at refraktærperioden ikke forlenges som den skal når man går tilbake til sinusrytme. I tillegg til en forkortning av refraktærperioden, fører AF til flere andre endringer i atriene (51, 52, 53).

Den elektriske remodelleringa i atriene reverseres gradvis etter opprettholdelse av sinusrytme (54).

Det autonome nervesystemets rolle

Det er velkjent at ANS (både sympatikus og parasympatikus) spiller en rolle i initiering og opprettholdelse av AF. Endringer i autonom tonus påvirker atriets elektrofysiologiske egenskaper (55). Hos pasienter med strukturell hjertesykdom er ofte AF sympatisk mediert, mens AF hos pasienter uten strukturell hjertesykdom ofte er vagalt mediert (56).

Ektopiske foci fra pulmonalvenene ser også ut til å være delvis modulert av autonom signalering. En studie (57) viser at sympatiske og parasympatiske nerver er lokalisert nært sammen med humane pulmonalvener.

Morfologiske endringer ved remodellering av atriene

Morfologiske endringer ved utvikling av AF inkluderer fibrose, hypertrofi, celletap (nekrose og apoptose) samt dilatasjon. Av disse er fibrose sett på som spesielt viktig i dannelsen av et AF substrat, især i tilfeller med kronisk atriedilatasjon forårsaket av hjertesvikt.

1.4.4 AV-knutens rolle (42)

AV-knuta regulerer antall atrieimpulser som når ventrikkelen. Ventrikkelfrekvensen ved AF er typisk irregulær irregulær, og HF er avhengig av AV-knutens kapasitet til impulsledning. Hvor fort AV-knuta leder impulser er avhengig av flere faktorer, inkludert knutas elektriske egenskaper og påvirkning fra ANS.

AV-knuta består av "slow response fibers" som, i et normalt fysiologisk miljø, er avhengig av en Ca^{2+} kanal. Dette i motsetning til de tidligere beskrevne "fast response fibers" i atriene. Typisk for vevet i AV-knuta er at refraktærperioden endres lite ved endret rate og at ledningshastigheten er lav (0.01-0.1 m/sek).

Ved AF bombarderes AV-knuta med impulser fra atriene. Noen få impulser går over AV-knuta og videre ned i ventriklene, men de fleste impulsene stoppes idet de møter en refraktær bølge fra tidligere impulser i knuta. Dette fører til ytterligere refraktære bølger som affiserer påfølgende impulser. Da AV-knuta ikke kan forkorte refraktærperioden med økende rate, blir det enda mindre sannsynlig at impulsene vil slippe gjennom til ventriklene.

AV-knuta er også rikt innervert av både sympatikus og parasympatikus. Sympatisk stimuli øker AV-ledninga og reduserer refraktærperioden, mens ledninga reduseres og refraktærperioden forlenges av parasympatiske fibre.

Nettoeffekten av AV-knutas elektrofysiologiske egenskaper, er at impulsledningsraten over i ventriklene er mye lavere enn raten til de fibrillerende atriene.

1.5 Konsekvenser/komplikasjoner

1.5.1 Risiko for embolisering




Den hyppigste alvorlige komplikasjonen av AF er arteriell tromboembolisme i form av ischemisk hjerneslag.

Pasienter med klaffesykdom er spesielt utsatte for systemisk embolisering.

Risikofaktorer for embolisering er oppsummert i CHA₂DS₂-VASc modellen (58).

	Score
C Congestive Heart Failure/LV Dysfunction	1
H Hypertension	1
A Age ≥ 75 Years	2
D Diabetes Mellitus	1
S Stroke (TIA/TE)	2
V Vascular Disease ^[a]	1
A Age 65-74 Years	1
S Sex (female)	1

a. Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque.
LV = left ventricular; TE = thromboembolism; TIA = transient ischemic attack

Lip GY, et al. Chest. 2010;137:263-272.

Insidens av embolisering hos AF pasienter varierer basert på populasjonen som studeres og definisjonen av tromboembolisme. I store studier med pasienter som ikke er antikoagulert, er slagraten rundt 4-5% hvert år (59, 60).

1.5.2 Mortalitet

AF er en uavhengig risikofaktor for død hos både menn og kvinner i ulike aldersgrupper. ”The Framingham Heart Study” viste at AF doblet risiko for død hos både kvinner og menn (OR 1.9 for kvinner og 1.5 for menn).

I en annen studie (61) var tilstedeværelsen av AF ved studiestart assosiert med en markert økning i risiko for en kardiovaskulær hendelse (død eller hospitalisering) – 89% av kvinnene og 66% med AF fikk en kardiovaskulær hendelse i oppfølgingtida, vs hhv 27% og 45% av de

uten AF. AF var også en signifikant uavhengig prediktor for mortalitet, RR = 2.2 hos kvinner og 1.5 hos menn. Studien konkluderte med at AF er assosiert med en økt risiko for slag, hjertesvikt og generell mortalitet, spesielt hos kvinner.

1.5.3 Hjerteinfarkt

MI er en risikofaktor for AF (se avsnittet om epidemiologi). Til hvilken grad AF er en risikofaktor for MI ble studert i en prospektiv kohorte av 23 928 amerikanere uten hjertesykdom (62). Studien konkluderte med at AF er uavhengig assosiert med en økt risiko for insident MI, spesielt hos kvinner og mørkhudete. Disse funnene bidrar til AF som et folkehelseproblem; i tillegg til å være en velkjent risiko for slag er AF også assosiert med økt risiko for MI. Mekanismer bak forholdet er uklare.

1.6 "The Athlete's Heart"

Intensiv og regelmessig fysisk aktivitet er ansvarlig for flere kardiale endringer som representerer en fysiologisk adaptasjon til utholdenhetstrening. Denne remodelleringa refereres ofte til som "The Athletes Heart" (63). Strukturelle adaptasjoner inkluderer hypertrofi og dilatasjon av venstre ventrikkel, parallell forstørrelse av høyre ventrikkel samt forstørrelse av venstre atrium (64). Hvilebradykardi, sinusarytmi, ektopisk atrierytme, AV-blokk grad I, ukomplett høyre grenblokk, tegn på VV-hypertrofi og tidlig repolarisering er elektriske adaptasjoner (63). Disse strukturelle og elektriske adaptasjonene kan tenkes å bidra til å øke risiko for AF hos godt trente.

2.0 Materiale og metode

Denne oppgaven er et litteraturstudium, og hovedmålet har vært å gjennomgå epidemiologiske studier av sammenhenger mellom atrieflimmer og fysisk aktivitet. Det har blitt foretatt søk i databasene PubMed og The Cochrane Library for å identifisere artikler som har omhandlet variablene fysisk aktivitet/idrett/atlet og atrieflimmer. Brukte søkeord har vært "atrial fibrillation+physical activity+review", "atrial fibrillation+physical activity" og "atrial fibrillation+athlete". Søkene ble gjennomført i august 2014 og januar-mars 2015. I tillegg er studier identifisert gjennom oversiktsartikler.

Studier ble inkludert på bakgrunn av publiseringsdato (nyere studier foretrukket fremfor eldre), studiedesign (flest mulig prospektive studier for å redusere bias), utvalgs karakteristika (studier med varierende alder og kjønnsfordeling ble valgt ut for å skape et variert bilde) og

utvalgsstørrelse. Flere studier ble ekskludert (65-68) på grunn av pasient-kontroll design, få deltakere og antatt høy risiko for bias.

Øvrig litteratur er identifisert gjennom litteratursøk i PubMed og oversiktsartikler. Norsk Elektronisk legehandbok og Up To Date er også brukt som kilder.

Jeg har tatt utgangspunkt i seks oversiktsartikler (69-74) som omhandler sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet, både med tanke på epidemiologi og patofysiologi. To av disse er kombinerte litteraturstudier og metaanalyser (73, 74). Alle artiklene ble publisert i perioden 2012-2014. Videre har jeg brukt fire oversiktsartikler (75-78) som også har sett på sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet, men disse har spesifikt sett på AF hos atleter. Studiene ble publisert mellom 2011 og 2013. Oversiktsartiklene (69-78) har inkludert mange av de samme originalstudiene, og flesteparten av de inkluderte studiene er omtalt i en eller flere av de nevnte artiklene.

Totalt omfatter denne litteraturstudien 18 studier. Disse presenteres i resultatdelen i tabeller, først inndelt etter studier på fysisk aktivitet og AF vs. studier på AF hos atleter, dernest etter studiedesign. Kildehenvisninger er hentet ut ved hjelp av EndNote.

2.1 Arbeidsprosessen

Arbeidsprosessens fire første uker ble benyttet til å finne tema og veileder, lage problemstilling og prosjektbeskrivelse. For å kunne arbeide med prosjektbeskrivelsen ble jeg nødt til å lære meg å søke i databaser og lese meg opp på generell litteratur innenfor kardiologi og idrettsmedisin.

De neste to ukene ble benyttet til datainnsamling - søk i databaser og grovselektore relevante studier/artikler. Videre ble jeg nødt til å starte det tidkrevende arbeidet med å lære meg hvordan en oppgave skal skrives og hva de ulike delene skal bestå i. Jeg måtte også hente fram gamle epidemiologinotater for en oppfriskning med tanke på studiedesign, konfunderende faktorer og epidemiologiske begreper generelt.

De siste 12 ukene har gått til skriving av oppgaven. Jeg startet med å skrive "Bakgrunn", både fordi det var en glimrende måte å lære mer om AF generelt og fordi det var en fin måte å komme inn i oppgaveskrivemodus på. Fortsatte med å skrive resultatdelen, noe jeg brukte

lang tid på. Denne delen var tidkrevende, både på grunn av gjennomlesing av potensielle artikler, bestemmelse av hvilke artikler/studier som var best egnet, strukturering av informasjon og forsøk på å kutte ned informasjonsmengde. Da jeg leste artikler til resultatdelen, bestemte jeg meg for å endre problemstilling til å primært innbefatte sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet og ikke primært patofysiologiske mekanismer, da jeg fant det mest hensiktsmessig i lys av nyere studier. Diskusjonen har også vært arbeids- og tidkrevende. På slutten har mye av tida gått til veiledning, redigering og forsøke å gjøre enkeltdelene til en helhet.

Generelt har jeg brukt mye tid på å prøve å forstå hvordan oppgaven skulle utformes, samt på å strukturere, selektere og redusere mengden stoff jeg skulle inkludere i oppgaven. Jeg har fått god hjelp av veileder til små og store utfordringer underveis, noe jeg er takknemlig for. Unntatt den nevnte endringen av problemstilling, har arbeidet gått som planlagt etter prosjektbeskrivelse og veiledningskontrakt. Jeg og veileder har ikke møttes på de oppsatte tidspunktet, da vi har befunnet oss til dels i ulike land og da vi har funnet det mer hensiktsmessig å få veiledning på mail når det har vært nødvendig.

Til sist kan jeg si at dette har vært en tid-og arbeidskrevende prosess, men samtidig svært lærerik i alle prosessens ledd. Jeg er stolt over resultat jeg kan presentere i dag.

3.0 Resultater

3.1 Oversiktsartikler og metaanalyser

De nevnte oversiktsartiklene (69-78) har kommet til ulike konklusjoner vedrørende sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet. Seks av artiklene omhandlet fysisk aktivitet og atrieflimmer, fire konkluderte med at det finnes en mulig sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet men at evidensen er svak og flere studier trengs. De to metaanalysene (73, 74) konkluderte med en ikke signifikant økning i AF med et høyere fysisk aktivitetsnivå. Oversiktsartiklene som omhandler AF hos atleter har generelt konkludert med at forskning peker i retning av at (utholdenhets)atleter har en økt risiko for AF.

3.2 Epidemiologi – sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet

Hovedresultatene fra de 18 inkluderte studiene presenteres i tabeller, først inndelt etter studier på fysisk aktivitet og AF vs studier på AF hos atleter, med videre inndeling etter studiedesign.

3.2.1 Fysisk aktivitet og atrieflimmer

3.2.1.1 Prospektive studier

Tabell 1 viser alder, kjønn, tidsramme, endepunkt og hovedfunn i store prospektive studier som omhandler temaet atrieflimmer og fysisk aktivitet.

En belgisk studie undersøkte fysisk aktivitet som en risikofaktor for utvikling av AF etter atrieflutterablasjon (79). 137 pasienter (hvorav 83% menn) som skulle gjennomgå ablasjon ved Universitetet i Leuven ble inkludert. Fysisk aktivitet ble vurdert før ablasjon via et detaljert spørreskjema angående type fysisk aktivitet, antall år den ble utøvd og antall timer brukt i uka. De som utførte minst 3 timer fysisk aktivitet i uka ble ansett for å utøve regelmessig fysisk aktivitet og ble analysert opp mot de som utøvde under 3 t i uka. Utholdenhetstrening ble definert som semi-kompetitiv (trening for maksimal treningseffekt) deltakelse i sykling, løping og/eller svømming over 3 t/uke. 23% av pasientene var utholdenhetsutøvere før ablasjon. I løpet av median oppfølgingstid på 2.5 år, utviklet 60% av pasientene minst en episode med AF. En historie med utholdenhetstrening var signifikant assosiert med en økt risiko for AF etter ablasjon (HR 1.81, 95% KI 1.10-2.98). Denne sammenhengen ble ikke sett hos pasienter som hovedsakelig bedrev trening som ikke var utholdenhetsbasert. Kontinuert utholdenhetstrening etter ablasjon viste en trend for økt risiko for AF til tross for et lite utvalg (n=19. HR 1.68 (0.92-3.06), p = 0.08). Analyser viste også at det var en henholdsvis 10% og 11% økt risiko for AF utvikling per time trening/uke før og etter ablasjon.

En tilnærmet befolkningsbasert kohortestudie (80) inkluderte 5446 eldre kvinner og menn (gjennomsnittsalder 73 år) uten atrieflimmer. Disse besvarte et validert spørreskjema som omfattet intensitet, frekvens og varighet av ulike typer fysisk aktivitet. AF ble identifisert 10 år senere ved EKG og gjennomgang av journaler. Man fant en gradert lavere risiko for AF ved lett til moderat intens mosjon (gange) - Lavest HR = 0.7 (95% KI 0.6-0.9) forekom hos dem som drev moderat intens mosjon i form av gange. De som drev med høy intensitets mosjon (HR 0.87, 95% KI 0.64 -1.19) kom ut likt som de sedate. Gangdistanse og –tempo var begge forbundet med lavere AF risiko.

Som en del av ”Physicians Health Study”, besvarte 16 921 tilsynelatende friske mannlige leger i alderen 40-84 år validerte spørreskjema om både AF og fysisk aktivitet (81). Mennene

ble fulgt opp i 12 år med tanke på utvikling av AF. De 40% av legene som ikke mosjonerte regelmessig fungerte som referansegruppe. Resultatene for hele kohorten samlet, viste at økende frekvens på intens trening (0, under 1, 1-2, 3-4, 5-7 dager/uke) ga følgende RR; 1.0 (referanse), 0.90, 1.09, 1.04 og 1.20 ($p=0.04$). Risikoen var dog ikke signifikant økt når mosjonsnivå ble oppdatert (ved spørreskjema nr 2, etter 9 år) eller når analysemodellen ble endret. Når man analyserte ulike grupper hver for seg fant man at den økte risikoen kun ble observert i menn under 50 år (1.0, 0.94, 1.20, 1.05 og 1.74 (p under 0.01)) og joggere (1.0, 0.91, 1.03, 1.30, 1.53 (p under 0.01)) der risiko forble økt i alle analysene. For joggerne økte risikoen med distansen de vanligvis jogget. Det var ingen økt risiko ved trening i form av intens svømming, sykling eller tennis. Altså var frekvens av intensiv trening var assosiert med en økt risiko for utvikling av AF hos unge menn og joggere.

En studie, basert på "Women's Health Study", hadde som hypotese at regelmessig fysisk aktivitet ville redusere risikoen for insident AF hos kvinner, muligens gjennom redusert BT og BMI (82). 34 759 kvinner (median alder 54.6 år) svarte på validerte spørreskjema angående egen fysisk aktivitet, ble delt inn i 5 grupper basert på dette og ble fulgt opp med tanke på utvikling av AF. I løpet av en median observasjonstid på 14.4 år, hadde 968 kvinner utviklet AF. Etter å justert for alder, kolesterol, røyking, alkoholforbruk, diabetes og rase, fant man at økende nivåer av fysisk aktivitet var assosiert med en statistisk signifikant reduksjon i AF forekomst (HR i kategori 1-5 med økende fysisk aktivitet: 1.0, 1.04 (95% KI 0.85-1.27), 0.89 (0.73-1.10), 0.86 (0.70-1.06), 0.82 (0.66-1.01). P trend 0.007). Forekomst av AF var 18% lavere hos kvinnene i den mest fysisk aktive kategorien enn hos kvinnene i den minst fysisk aktive kategorien (HR 0.82 (95% KI 0.66 til 1.01), dette var et funn som var grensesignifikant (p 0.06). Etter justering for HT ble effekten fysisk aktivitet hadde på forekomst av AF endret, men trenden forble statistisk signifikant. Men, etter justering for BMI, ble det ikke lengre observert et statistisk signifikant forhold mellom AF og fysisk aktivitet.

I innledninga til artikkelen "Reduced incidence of cardiac arrhythmias in walkers and runners" (83) stadfestes det at gange reduserer risiko for AF med 48%, mens løping øker risiko med 53%. Studien artikkelen omhandler, tar for seg 14 734 "walkers" og 32 073 løpere, hvorav 59% er kvinner og 41% menn. Fysisk aktivitet ble vurdert gjennom validerte spørreskjema, der gange- og/eller løpsdistanse ble omgjort til energi forbrukt via metabolsk ekvivalent (MET) timer/dag. Over 6.2 års oppfølging, ble det registrert 1060 tilfeller med

hjerterytmie (selvrapportert "hjerterytmeforstyrrelse" som legediagnose), 412 blant "walkers" og 648 blant løpere. Risikoen for hjerterytmie sank 4.4% per baseline MET time/dag gått av "walkers" og løpt av løperne ($p = 0.00001$). Spesifikt sank risikoen 14.2% (HR 0.858) for 1.8 til 3.6 MET t/dag (lett trening), 26.5% for 3.6 til 5.4 METt/dag (moderat trening) og 31.7% for over 5.4 METt/dag (intens trening) sammenlignet med under 1.8 METt/dag. Resultatene stemmer overens med et doseresponsforhold mellom økt fysisk aktivitet og redusert risiko for AF.

TABELL 1 – Fysisk aktivitet og AF, prospektive studier

Studie (forfatter, år)	Studiepopulasjon og identifisering av atrieflimmer	Tids-ramme	Mål på fysisk aktivitet	Risiko for AF ved fys.akt vs stillesitting	Økt eller redusert risiko ved høy fys.akt
Heidbuckel 2006 (79) Prospektiv kohorte	Deltakere var pasienter som gikk gjennom atrieflutter ablasjon ved universitet i Leuven. N = 137. Median alder 58 år. 83% menn. AF identifisert ved polikliniske timer, rapporter fra kardiologer, Holter og telefonkontakt med pasienter.	Median oppf. 2.5 år.	Ikke validert spørreskjema.	Økt risiko for AF etter atrieflutter ablasjon hos nåværende og tidligere fysisk aktive.	Økt risiko.
Mozaffarian, 2008. (80) Prospektiv kohorte.	Hjerterfrisk eldre normalbefolkning over 65 år (n=5446). 42% menn. AF identifisert med årlig EKG, Holter, journal og diagnoser fra sykehus.	12 år. (1989-2001)	Validert spørreskjema.	Gradert red risiko for AF ved lett til moderat intens mosjon (gange) enn ved ingen mosjon. Intens mosjon = som sedate.	Redusert for både menn og kvinner
Aizer, 2009 (81) Post-hoc analyse av RCT.	Selektert utvalg mannlige hjerterfriske leger i alderen 40-84 år (n = 16921 + 40% i kontrollgruppe). Median alder 52 år. Mennene var en del av Physicians Health Study. AF selvrapportert ved validert metode.	12 år.	Validert spørreskjema om mengde intens trening/uke og type aktivitet.	Trening 5-7 d/uke øker risiko med 20% (RR 1,2 (KI 1,0-1,4)	Økt for menn.
Everett, 2011 (82) Post-hoc analyse av RCT.	Kvinnelige deltakere i Womens Health Study. N=34759 kvinner i alderen 49-59 år. Median alder 55 år. AF identifisert fra journal.	Median 14 år	Validert spørreskjema	Moderat red risiko for AF med økende fys.akt.	Kvinner: Lett redusert risiko.
Williams, 2013 (83)	Deltakere i studien Walkers/runners health. N = 47000 voksne kvinner og menn. 59% kvinner. AF	6 år	Validert spørreskjema	Risikoreduksjon med økende PA både hos walkers og runners.	Menn og kvinner: Redusert risiko.

	selvrapportert.				
Thelle, 2013 (84) Kohorte.	Menn og kvinner i alderen 40-45 ved start. N = 309540. Median alder 41 år. 48% menn. AF identifisert ved bruk av flecainid eller sotalol (informasjon hentet fra reseptregisteret), ikke bekreftet diagnose.	Undersø-kt mellom 1985 og 1999. Fulgt opp fra 2005 til 2009.	Ikke validert spørreskjema der deltakerne skulle plassere seg i en av fire grupper (stillesittende, moderat, intermediaær, intens).	Fys.akt og bruk av flecainid: Menn: Økt HR med økende intensitet på trening. Kvinner: Ikke økt.	<u>Menn:</u> Økt risiko. <u>Kvinner:</u> Ikke økt.
Drca, 2014 (85) Kohorte.	Normalbefolkning. N = 44410 menn uten AF mellom 45 og 79 år (median alder 60 år). AF identifisert fra pas.register.	Median oppfl. 12 år.	Validert spørreskjema.	Trening over 5 t/uke gir høyere risiko for AF.	Trening over 5 t/uke: RR 1.19.
Ghorbani, 2014 (86) Prospektiv kohorte.	Menn i USA uten AF. N = 28169, median alder 68 år. AF ble identifisert basert på selvrapport av legediagnose.	1986-2010	Validert spørreskjema	Ingen signifikant sammenheng mellom METt/uke og symp-givende AF.	Ingen sammenheng.
Huxley, 2014 (87) Prospektiv kohorte	Normalbefolkning som var en del av ARIC-studien i 4 kommuner i USA. 14219 deltakere (6445 menn og 7774 kvinner) uten AF. Alder 45-64 år (median alder 54.2 år). AF identifisert fra journal, EKG og dødsmeldinger.	1987 – 2009.	Validert spørreskjema	Svak risikored. med økende fys.akt.	Menn og kvinner: Red risiko.
Azarbal, 2014 (88) Prospektiv kohorte	En del av WHI-studien. 93676 postmenopausale kvinner deltok, median alder 63.4 år. AF identifisert gjennom journaler og innleggelser på sykehus.	11.5 år (gj.snitt)	Validert spørreskjema	Risikored med økende fysisk aktivitet	Kvinner: Redusert risiko.
Knuiman, 2014 (89) Prospektiv kohorte.	Normalbefolkning uten AF fra et valgdistrikt i Australia. N=4267, 24-84 år, median alder 52 år. 44% menn. AF identifisert gjennom sykehusinnleggelse og dødsårsak.	Oppflg. 15 år.	SpørreskjemaFys. akt ble vurdert ved at deltakeren svarte ja eller nei på spørsmålet om hun/han trente litt i en normal uke.	Risikored. ved litt fys.akt. hver uke.	HR ved litt trening hver uke = 0.73 (0.57-0.93, p = 0.012, justert for kjønn, alder og høyde.

En norsk studie av Thelle studerte påvirkninga hvilepuls og fysisk aktivitetsnivå hadde på risiko for utvikling av legemiddelbehandlet LAF (84). Studien inkluderte 309 540 norske menn og kvinner mellom 40-45 år (ved baseline) som ikke hadde en registrert resept på Flecainid eller Sotalol i 2004. Deltakerne var med i et screeningsprogram i regi av norske helsemyndigheter fra 1985-1999. Programmet var basert på helseundersøkelser hvert 3.år, der høyde, vekt, hvilepuls og BT ble undersøkt. De viktigste eksponeringsvariablene var hvilepuls

og selvrapportert fysisk aktivitetsnivå. På det nevnte spørreskjemaet skulle deltakerne krysse av for hvilken gruppe de hørte under med tanke på fysisk aktivitet – 1) Stillesittende, 2) Moderat, 3) Intermediær, 4) Intensiv.

Hovedutfallet i studien var utvikling av LAF, her definert som å inneha minst en resept på Flecainid (antiarytmikum som hovedsakelig brukes for forebygging nye episoder LAF) eller Sotalol registrert i det norske Reseptregisteret mellom 1.januar 2005 og 31.desember 2009. Diagnosen LAF ble ikke identifisert klinisk.

Totalt 575 (0.4%) menn og 288 (0.2%) kvinner fikk forskrevet Flecainid for første gang i oppfølgingstida. Risikoen for å få forskrevet Flecainid økte gradvis med minkende hvilepuls hos begge kjønn, justert HR per 10 slag/min senkning i hvilepuls var 1.26 (1.17-1.35) hos menn og 1.15 (1.05-1.27) hos kvinner. Liknende effekter ble sett for Sotalol hos menn men ikke hos kvinner. Risikoen for å få foreskrevet Flecainid økte også med økende nivå på selvrapportert fysisk aktivitetsnivå hos menn, HR 1 (stillesittende) → HR 1.12 (moderat) → HR 1.36 (intermediær) → HR 3.14 (intensiv), P-trend = 0.001. Tallene er justert for alder, screeningsår, utdanning, BMI, høyde, røyking og selvrapportert kardiovaskulær sykdom. En slik sammenheng ble ikke sett hos kvinner. Studien støtter hypotesen om at risikoen for legemiddelbehandlet LAF øker med minkende HF hos begge kjønn og med økende nivåer selvrapportert fysisk aktivitet hos menn.

I en stor svensk kohorte av 44 410 menn uten AF (median alder 60 år), så man på betydninga av ulike typer fysisk aktivitet i ulike aldre for senere utvikling av AF (85). Ved starten av studien fylte mennene ut et spørreskjema der de i retrospekt skulle rapportere om hvor mye tid de hadde brukt på fritidsmosjon og gange/sykling gjennom livet (ved alder 15, 30, 50 og ved baseline). Deltakerne ble fulgt opp i det svenske pasientregisteret for identifisering av AF. Median oppfølgingstid var 12 år, og i løpet av disse 12 årene ble 4568 tilfeller med AF diagnostisert. Det ble observert en RR på 1.19 (95% KI 1.05-1.36) for utvikling av AF hos menn som ved 30 års alderen hadde trent over 5 timer/uke sammenlignet med de som hadde trent under 1 time/uke. Gange/sykling ved baseline var inverst assosiert med AF risiko (RR 0.87, 95% KI 0.77 til 0.97 for over en time/dag vs nesten aldri).

Forholdet mellom fysisk aktivitet og AF-insidens ble også undersøkt i en studie med 28 169 AF-friske amerikanske menn i alderen 68 +/-9 år (86). Fysisk aktivitet ble vurdert med et validert spørreskjema. METt/uke for moderat fysisk aktive og intensivt fysisk aktive, samt total fysisk aktivitet og timer/uker med stillesitting, ble kvantifisert hvert år fra 1986 til 2010.

Studiestart var i 2002, og AF-tilfeller ble rapportert (selvrapportering av legediagnose) fra 2002-2010. I løpet av oppfølgingstida, ble 782 AF-tilfeller oppdaget (493 symptomatisk, 283 asymptomatisk, 6 ukjente symptomer). Analyser viste ingen signifikant sammenheng mellom METt/uke av moderat/intensiv/total fysisk aktivitet og symptomatisk AF. Timer/uker med stillesitting var heller ikke assosiert med AF risiko. Resultatene var like etter justering for konfunderende faktorer. Liknende resultater ble sett for asymptomatisk AF.

Som en del av ”The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study” ble forholdet mellom kroppsstørrelse, vektendring, fysisk aktivitet og risiko for AF undersøkt (87). 14219 menn og kvinner mellom 45 og 64 år ble inkludert og fulgt opp fra 1987 til 2009. Oppfølginga bestod i 4 hjemmebesøk (intervju og klinisk undersøkelse) samt årlig telefonisk kontakt for å få informasjon om hospitalisering/død. Fysisk aktivitet ble vurdert ved hjelp av et spørreskjema. I løpet av oppfølgingstida forekom 1775 tilfeller av AF. Økende BMI og midjemål var positivt assosiert med AF, det samme var vektendring på over 5% av kroppsvakta. Fysisk aktivitet hadde en svak beskyttende funksjon hos både kvinner og menn. Sammenlignet med deltakere som lå på et lavt nivå av fysisk aktivitet, hadde deltakere med et ideelt nivå av fysisk aktivitet 11% (95% KI 0%-21%) lavere risiko for AF etter justering for mulige konfunderende faktorer ($p_{\text{trend}} = 0.04$). Assosiasjonen mellom BMI og AF-risiko hadde sammenheng med fysisk aktivitetsnivå hos menn, men ikke hos kvinner. Sammenlignet med menn med normal BMI, økte risikoen for AF hos adipøse menn (BMI over 30) med en ideell, intermediær og lavt nivå på fysisk aktivitet med henholdsvis 37%, 129% og 156% ($P_{\text{interaksjon}}=0.04$). Selv etter justering for mulige forklarende faktorer (økt BT, diabetes, tidligere hjertesykdom), hadde adipøse menn på et lavt fysisk aktivitetsnivå signifikant økt risiko for AF sammenlignet med slanke menn på samme aktivitetsnivå.

En annen studie som også så på interaksjonen mellom overvekt og fysisk aktivitet og dennes assosiasjon med AF-risiko, var en studie som var en del av ”The Women’s Health Initiative (WHI) Observational Study” (88). Denne studien innbefattet 93 676 postmenopausale kvinner. Kvinnene ble fulgt opp gjennomsnittlig 11.5 år og i løpet av denne tida utviklet 9792 deltakere AF med en årlig kumulativ insidens på 1.1%. Økt BMI (HR 1.12 per 5-kg/m² økning; 95% KI 1.10-1.14) og redusert fysisk aktivitet (over 9 vs. 0 METtimer/uke; HR 0.90; 95% KI 0.85-0.96) var uavhengig assosiert med høyere risiko for AF etter justering for flere mulige konfunderende faktorer. Når man så nærmere på assosiasjonen mellom AF og overvekt inndelt etter fysisk aktivitetsnivå, fant man at risiko for AF hos adipøse var større i

den stillesittende gruppa (HR 1.30; 95% KI 1.17-1.45) enn i den fysisk aktive gruppa (HR 1.16; 95% KI 1.17-1.45). Denne interaksjonen mellom overvekt og fysisk aktivitet var signifikant assosiert med AF-risiko (p=0.033). Altså – økt fysisk aktivitet var assosiert med lavere AF-rater og modifiserte assosiasjonen mellom overvekt og AF.

I en australsk kohortestudie så man på etablerte og potensielle risikofaktorer for AF. For å oppnå dette fulgte man 4267 AF-friske voksne fra normalbefolkninga (både kvinner og menn) i 15 år (89). Ved starten på studien fylte deltakerne ut spørreskjema samt gjennomførte en full klinisk undersøkelse inkludert EKG og blodprøver. Spørsmål om fysisk aktivitet var en del av spørreskjemaet, og fysisk aktivitet ble målt etter om deltakeren rapporterte om litt intens trening i løpet av en normal uke. Totalt 343 deltakere (8%) opplevde AF i løpet av oppfølgingstida, litt flere menn enn kvinner. Analyser viste at alder, kjønn, høyde, nåværende HT-behandling og høyere BMI var vanlige og viktige risikofaktorer for AF (p under 0.0001 or alle). Etter justering for disse fem faktorene, var ingen andre potensielle faktorer (inflammasjon, metabolsk syndrom, søvnapne) signifikante. Omtrent halvparten av deltakerne rapporterte ved studiestart at de var fysisk aktive. Fysisk aktivitet viste seg å være en beskyttende faktor for utvikling av AF (HR 0.73 (95% KI 0.57-0.93, p=0.012)) når man justerte for kjønn, alder og høyde. Dersom man i tillegg justerte for BMI, falt graden av beskyttelse og sammenhengen var ikke lengre signifikant (HR 0.80 (95% KI 0.62-1.03)).

Tabell 2 AF og fysisk aktivitet på arbeid.

Studie (forfatter, år)	Studiepopulasjon og identifisering av atrieflimmer	Tids-ramme	Mål på fysisk aktivitet	Risiko for AF ved fys.akt vs stillesitting	Økt eller redusert risiko ved høy fys.akt
Frost, 2005 (90) Prospektiv kohorte.	Menn og kvinner 50-65 år fra Danmark, n=57053. 51% menn. AF identifisert fra journaler og diagnoseregister.	Gj.snittlig oppf. 5.7 år	Ikke validert spørreskjema. Aktivitet på arbeid.	Ingen assosiasjon mellom fys.akt på arbeid og risiko for AF.	Ikke økt for menn eller kvinner.

En dansk studie fra 2005 (90) tok for seg 19 573 menn og 18 807 kvinner (gjennomsnittsalder 56 år) og kategoriserte disse etter fysisk aktivitet i arbeidstiden for å finne ut om dette hadde en sammenheng med AF. Pasientene ble fulgt opp i gjennomsnittlig 5.7 år og atrieflimmer i denne perioden ble identifisert fra det danske pasientregisteret. Atrieflimmer eller -flutter forekom hos 305 menn og 113 kvinner. Risiko for atrieflimmer eller -flutter ble beregnet med stillesittende arbeid i sittende posisjon som referanse, og man fant ikke en økt risiko ved "lett

stående eller gående arbeid”, ved ”arbeid som krever at man bærer lettere gjenstander og går mye” eller ved ”tungt kroppsarbeid”.

3.2.1.2 Pasient-kontroll studier

Tabell 2 viser hovedresultater i to pasient-kontrollstudiene som omhandler atrieflimmer og fysisk aktivitet. Den første studien (91) omfattet 51 menn med LAF, her definert som AF i fravær av strukturell hjertesykdom eller annen identifiserbar årsak til arytmi (feks alkoholisme eller hyperthyroidisme). Deltakerne var under 65 år gamle og ble identifisert via gjennomgang av journaler på en hjertepoliklinikk. De 51 pasientene med LAF ble sammenlignet med 109 alderslike kontroller fra normalbefolkningen. Pasientene og kontrollene fylte ut et ikke-validert spørreskjema for å vurdere tidligere og nåværende idrettslig aktivitet, og antall timer med idrettslig aktivitet gjennom livet ble beregnet. Nåværende idrettslig aktivitet var assosiert med en høyere LAF-prevalens (OR = 3.13, 95% KI 1.39-7.05). Studieforfatterne anslår en mulig terskelverdi for utvikling av AF på rundt 1500 treningstimer i løpet av livet. Nåværende idrettslig aktivitet sammen med mer enn 1500 treningstimer i løpet av livet var assosiert med AF (OR 2.9, 95% KI 1.2-6.9).

Den andre pasient-kontrollstudien (92) hadde som mål å identifisere nye risikofaktorer for utvikling av LAF. For å studere dette nærmere ble 107 pasienter med AF uten kjent kardiovaskulær sykdom med varighet under 48 timer for det aktuelle anfallet, rekruttert fra et akuttmottak. Pasientene var mellom 18 og 65 år (gjennomsnittlig 48 +/-11 år) og gruppa bestod av 69% menn. En gruppe på 107 friske kontrollpersoner ble rekruttert blant venner og besøkende. Alle deltakere svarte på et validert spørreskjema angående fysisk aktivitet på arbeid og i fritida, treningsintensitet og fysisk aktivitet generelt gjennom livet. Både pasientene og kontrollene ble også undersøkt med transthorakal EKKO. Resultatene fra studien viste at pasientene hadde et signifikant høyere antall timer som fysisk aktive med moderat og høy intensitet.

TABELL 3 Fysisk aktivitet og AF, pasient-kontrollstudier

Studie (forfatter, år)	Studiedesign/ studiepopulasjon	Identifisering av AF/Mål for fysisk aktivitet	OR (KI) for AF
---------------------------	-----------------------------------	--	----------------

Elosua, 2006 (91)	Trening hos 51 pasienter under 65 år med AF uten annen kardiovaskulær sykdom vs 109 kontrollpersoner fra helseundersøkelser i befolkningen. 100% menn.	AF identifisert poliklinisk. Fysisk aktivitet målt ved et ikke validert spørreskjema om nåværende og tidligere fysisk aktivitet.	OR 2.9 (1.2-6.9) for AF uten annen kardiovaskulær sykdom ved nåværende idrettslig aktivitet (mnst 2 ganger og minst 2 t per uke) og totalt over 1500 treningstimer gjennom livet vs ikke aktiv nå og totalt aktiv under 1500 t . Justert for alder, hypertensjon og høyde.
Mont, 2008 (92)	Trening hos 107 pasienter under 65 år med AF uten annen kardiovaskulær sykdom vs 107 friske pårørende. 69% menn. Median alder 48 år.	AF identifisert ved sykehusinnleggelse. Fysisk aktivitet identifisert ved et validert spørreskjema om tidligere fysisk aktivitet i arbeid og fritid.	OR 22.9 (4.3-121.2) ved total moderat intens fysisk aktivitet over 6626 t vs 0-138 t. OR 7.31 (2.3-22.9) ved total intens fysisk aktivitet over 564 t vs ingen intens fysisk aktivitet.

3.2.2 Atrieflimmer hos atleter

Tabell 4 viser studier som tar for seg forekomst av AF hos atleter, det vil si konkurranseidrettsutøvere. Den første studien tok for seg 262 mannlige orienteringsløpere (gjennomsnittlig alder 47.5 år) som ble sammenlignet med en kontrollgruppe (gjennomsnittlig alder 49.6 år) som på sesjon som 20-åring hadde blitt erklært tjenestedyktige (93). Løperne og kontrollene ble fulgt opp i 10 år, og i løpet av disse årene ble 12 orienteringsløpere diagnostisert med LAF vs 2 av kontrollene. Dette gir en OR på 5.5 for AF hos orienteringsløpere vs kontroller. Hos orienteringsløperne økte prevalensen av LAF med alder (prevalens 4.2% i alderen 46-54 år og 6,6% i alderen 63-70 år).

I en studie fra Barcelona sammenliknet man 252 maratonløpere og 305 sedate menn (brakte under 300 kalorier om dagen på fys.akt på fritida) rekruttert fra nrområdet (94). Deltakerne fylte ut et validert spørreskjema med tanke på fysisk aktivitet året før. Alle gjennomgikk en klinisk undersøkelse, mens maratonløperne i tillegg ble undersøkt med EKKO.

Maratonløperne ble fulgt opp i gjennomsnitt 11.6 år, kontrollene 6.4. I løpet av denne tida utviklet ni av maratonløperne (4.92%) og to av kontrollene (0.69%) LAF. Etter justering for alder og blodtrykk, var det en signifikant sammenheng mellom risiko for AF hos løpere vs kontroller (HR 8.8 (1.26-61.29, p = 0.028)).

62 tidligere elitesyklister som hadde deltatt minst en gang i "Tour de Suisse" i 1955-1975 ble sammenlignet med 62 golfere i en sveitsisk studie der man så på arytmiutvikling hos tidligere atleter (95). Median alder hos deltakerne var 66 år, og det var i gjennomsnitt 38 +/- 7 år siden syklistene la konkurransesyklinga på hylla. 6 (10%) av de tidligere syklistene hadde AF

versus ingen av kontrollene – det var altså en overhyppighet av AF hos de tidligere syklistene ($p = 0.028$). Totalt 44 (71%) av de tidligere syklistene innrømmet bruk av prestasjonsfremmende legemidler, vanligst amfetaminer og anabole steroider.

Den siste studien tok for seg 78 mannlige skiløpere som flere ganger hadde deltatt på ”Birkebeinerrennet” og som resultatmessig var i toppen av sin aldersklasse (96). Mennene ble undersøkt med EKG ved hvile+trening og en måling av O₂-opptak i 1976 og 1981. Som en del av den aktuelle studien ble de videre fulgt opp i 2004-2006, da med de samme undersøkelsene som tidligere men et tillegg av EKKO. Skiløperne ble delt inn i tre ulike aldersgrupper på den siste oppfølginga; 33 var i aldersgruppe I (54-62 år), 37 i gruppe II (72-80 år) og 8 i gruppe III (87-92 år). Resultatene viste at prevalensen av LAF (AF uten annen kardiovaskulær sykdom) var 12.8% (n=10), og at det generelle prevalensen av AF oppstått i løpet av oppfølgingstida på 28-30 år, var 16.7% (n=11). Studien viser altså at LAF er vanligere hos langrennsløpere enn menn i den generelle populasjonen.

TABELL 4 AF hos atleter

Studie (førsteforfatter, år)	Type fysisk aktivitet	Atrieflimmer (n)	Risikoestimat (95% KI)
Karjalainen J, 1998 (93) Pasient kontroll studie. 262 idrettsmenn sammenliknet med 373 rekrutter, fulgt i 10 år. 100% menn, median alder 49 år. AF identifisert med spørreskjema. Fys.akt ble ikke formelt vurdert.	Orientering, høyt nivå i mange år.	12	OR 5.5 (1.3-24.4) for AF hos idrettsmenn vs rekrutter.
Molina L, 2008 (94) Retrospektiv kohorte, 252 mannlige løpere sammenliknet med 305 sedate menn fra generell befolkning, fulgt i hhv 11.6 og 6.4 år. 100% menn. Median alder 43 år. AF identifisert ved klinisk undersøkelse, EKG og EKKO. Fys.akt vurdert ved validert spørreskjema.	Maraton på mosjonsnivå	9	Hazard ratio 8.8 (1.3-61.3) for AF hos løpere vs sedate, justert for alder og BT.
Baldersberger, 2008 (95) Pasient kontroll studie. studie. 100% menn. Median alder 66 år. Casene var 62 profesjonelle syklistere som deltok i Tour de Suisse mellom 1955 og 1975, kontrollene var 62 golfere. AF identifisert ved EKG og Holter. Fys.akt vurdert ved ikke validert spørreskjema.	Sykling på elitenivå.	2	Persisterende AF i 2/62 tidligere atleter og 0/62 kontroller.
Grimsmo J, 2010 (96) Kohorte av 78 ”birkebeinere” fulgt 1976-81 til 2004-06. AF identifisert ved klinisk undersøkelse, EKG og EKKO.	Langrenn, høyt mosjonsnivå i mange år.	11	12.8% (n=10) hadde AF uten annen kardiovaskulær sykdom.

4.0 Diskusjon

4.1 Begrensninger ved studiene

De 18 inkluderte studiene er svært heterogene. For det første er studiedesignene ulike og oppfølgingstida varierer. For det andre er utvalgene ulike, både med tanke på størrelse, kjønnsfordeling og alder. Andre faktorer som også varierer mellom studiene er identifisering av AF og måling av fysisk aktivitet. Alle de nevnte faktorene bidrar til et heterogent materiale med store metodologiske forskjeller der enkeltstudiene er vanskelige å sammenligne med hverandre.

4.1.1 Mulige feilkilder som må tas i betraktning

4.1.1.1 Seleksjonsskjevhet

→ Alder: Seleksjon ut fra alder er viktig, både pga biologisk aldring men også da alder påvirker eksposisjon for fysisk aktivitet og eksposisjon for andre risikofaktorer for AF (1, 69). Lav alder ved studiens slutt (94) kan påvirke resultatene i retning av at fysisk aktivitet ikke gir økt risiko for AF når den egentlige årsaken er at studiedeltakerne ikke hadde fått sin AF enda. Likeså kan høy alder (80, 86) ved studiestart føre til at 1) de som utvikler AF i oppfølgingstida har sluttet å trene før studiestart slik at de regnes til de sedate eller 2) tidligere fysisk aktive deltakere som har fått AF (muligens som et resultat av den fysiske aktiviteten) ekskluderes fra studien grunnet at de allerede har AF.

→ Valg av utgangspopulasjon og kontrollgrupper: Det er ikke tilfeldig hvem som velger å være med på studier, dette gjør seg gjeldende både når det kommer til utgangspopulasjonen og kontrollgruppene. Valg av en spesifikk utgangspopulasjon kan føre til resultater som er vanskelig å generalisere. Valg av kontrollgrupper kan føre til seleksjonsskjevhet, dette gjelder flere av de inkluderte studiene (91-95).

Det kan tenkes at subjekter som trener hardt i større grad er bevisste på egen kropp og helse og søker hjelp tidligere ved plager som for eksempel palpitasjoner. På andre siden kan de samme subjektene la være å søke lege for å unngå sykdomsstempel og evt LM-oppstart, spesielt ved sjeldne anfall og lite plagsom AF, og evt heller velge å redusere treningsmengden og intensiteten. Flere av studiene (81, 90, 91, 94) har også rapportert at det er mulig at AF gir flere symptomer i fysisk aktive subjekter. Er dette tilfellet, vil i teorien resultatene bli

feilaktige da AF vil diagnostiseres oftere hos subjekter med høyt aktivitetsnivå mens AF hos inaktive underestimeres (90).

I studier på atleter, er det viktig å huske at disse har annen livsstil enn den generelle populasjonen. Strenge diettregimer og restriksjoner når det kommer til røyk og alkohol kan konfundere for utvikling av AF. Atleter gjennomgår også hyppigere helsesjekker enn andre, noe som kan føre til en falsk økning i andelen atleter med AF sammenlignet med kontrollgruppe.

4.1.1.2 Måling av fysisk aktivitet

Pålitelig kvantifisering av fysisk aktivitet er en stor utfordring i de 18 inkluderte studiene. Alle studiene har benyttet spørreskjema for måling av fysisk aktivitet. Det faktum at ulike typer spørreskjema er brukt, bidrar både til at resultatene blir sprikende og at studiene blir vanskelig sammenlignbare. Flere av studiene benyttet validerte spørreskjema (80-83, 85-88, 92, 94), men validering utelukker ikke recall bias. I en pasient-kontroll studie utført av Mont et al (92) ble det benyttet et validert spørreskjema, men det kan likevel tenkes at pasientene med AF husker tidligere utøvelse av fysisk aktivitet bedre enn de friske kontrollene. Generelt er spørreskjema avhengig av deltakernes hukommelseskapasitet og ikke helt objektive. Informasjonen er alltid utsatt for recall bias og må tolkes med forsiktighet (72).

Faktorer som må tas med i betraktninga ved vurdering av fysisk aktivitet er frekvens, varighet og intensitet. Frekvens og varighet kan måles objektivt ved vurdering av antall treningsøkter i uka/antall treningstimer, mens treningsintensitet er vanskeligere å kvantifisere og ekstra utsatt for recall bias.

4.1.1.3 Identifisering av AF

Studiene varierer også med tanke på hvordan AF identifiseres. I de fleste studiene blir AF identifisert og validert ved hjelp av en eller flere av nevnte metoder; EKG, Holter, journaler, diagnoseregistre, selvrapportering, spørreskjema, bruk av spesifikke legemidler og gjennom sykehusinnleggelser. Ulike metoder for validering av AF kan påvirke resultatene samt resultatenes sammenlignbarhet. Man kan for eksempel tenke seg at om kun ett EKG/en poliklinisk undersøkelse legges til grunn for identifikasjon av AF, vil dette resultere i en stor andel falske negative. Identifisering av AF gjennom bruk av legemidler kan også føre til feilaktige resultater (84). Egenrapportering av AF (81, 83, 86) eller bruk av spørreskjema som

identifisering (93) vil også etter all sannsynlighet medføre en risiko for bias, da det kan føre til at AF rapporteres hyppigere enn tilstanden faktisk forekommer eller at AF ikke fanges opp pga asymptomatiske anfall.

Et viktig poeng er at i de fleste studiene er identifisering av AF avhengig av subjektiv symptomgjenkjennelse hos de affiserte deltakerne. Den subjektive symptomgjenkjennelsen fører til bias. Det er lav sannsynlighet for at PAF fanges opp på et årlig EKG, så for at de syke deltakerne skal få sin diagnose er man avhengig av at de selv drar til legen/sykehuset og får sin diagnose rapportert. Muligheten for at de mest fysiske aktive lettere gjenkjenner symptomer på sykdom og går til lege, spiller også inn her.

4.1.1.4 Forekomst av konfunderende faktorer

Relevante konfunderende faktorer vil i denne sammenhengen være andre faktorer som henger sammen med fysiske aktivitet og som, uavhengig av denne, kan påvirke risikoen for AF (69). Annen hjerte-karsykdom, diabetes, overvekt og stoffskiftelidelse vil kunne påvirke (ofte hemme) den fysiske aktiviteten og øker i seg selv risikoen for AF (1).

Hovedparten av de inkluderte studiene har justert for minst to kardiovaskulære risikofaktorer (79-91, 94, 96). Mont et.al har justert for uklare variabler (92) og Karjalainen et al. (93) og Baldesberger et al. (95) har ikke justert for konfunderende faktorer i det hele tatt, noe som svekker disse resultatenes pålitelighet betraktelig. Generelt kan man si at antallet og spesifikt hvilke faktorer man har valgt å konfundere for, varierer. Det kommer stadig mer forskning rundt risikofaktorer for AF, og det er viktig at disse tas hensyn til i fremtidige studier.

4.1.1.5 Publikasjonsbias

Publikasjonsbias kan være med på å forklare hvorfor studiene er så sprikende i resultatene. Det er mulig at det er større sannsynlighet for at studier med positiv assosiasjon mellom fysisk aktivitet og AF publiseres, men disse positive funnene kan være relatert til mindre utvalgsstørrelser eller dårlig metodologisk kvalitet (74).

4.2 Funn i studiene

De inkluderte studiene er, som nevnt, forskjellige i utforming og sprikende i resultatene. De diskuteres her gruppevis etter hovedfunn.

4.2.1 Studier som viser at fysisk aktivitet gir økt risiko for AF

Av de 14 studiene som har tatt for seg fysisk aktivitet og AF, har 6 studier (79, 81, 84, 85, 91, 92) konkludert med at fysisk aktivitet gir økt risiko for AF.

4.2.1.1 Pasient kontroll studier

To av disse er pasient-kontroll studier (91-92) med små utvalg og i hovedsak mannlige deltakere (69%-100%). AF ble identifisert poliklinisk (91) og ved sykehusinnleggelse (92). Nåværende og tidligere fysisk aktivitet ble identifisert gjennom validert (92) og ikke validert (91) spørreskjema. Studiene konkluderte begge med en økt risiko (OR) for LAF ved et visst antall treningstimer i løpet av livet. Funnene i disse studiene må tolkes med forsiktighet, både svakheter og styrker må tas i betraktning ved tolkning. Begge er retrospektive pasientkontrollstudier, noe som gir en betydelig sannsynlighet for både seleksjonsbias og recallbias. Seleksjonsbias kan her bestå i seleksjon av caser (kun symptomatisk AF (91)) eller seleksjon av kontrollgruppe. Sistnevnte har Mont et al. (92) forsøkt å unngå ved å bruke familie som kontrollgruppe slik at man sikrer at pasienter og kontroller har lik geografisk og sosial bakgrunn. Recall bias kan ha forekommet i begge studiene, da alle deltakerne i retrospekt har skullet angi tidligere fysisk aktivitet. Det er økt sannsynlighet for recallbias i studien av Elosua (91) da et ikke validert spørreskjema ble brukt.

Utvalgs karakteristika i disse studiene, setter også store begrensninger for hvordan vi ser på resultatene. For det første er utvalgene små, noe som gir mulighet for en falsk positiv assosiasjon mellom AF og idrettslig aktivitet (91). For det andre består en studie utelukkende av menn (91) og den andre av 69% menn. Sistnevnte svekker generaliserbarheten. Oppsummert er funnene usikre og sjansen for type I-feil er stor.

4.2.1.2 Prospektive studier

De fire resterende studiene som har funnet økt risiko, er prospektive av design (79, 81, 84, 85). To av dem har kun sett på menn (81, 85), de andre har hatt 48% (84) og 83% (79) menn i sine utvalg. Utvalgene har variert, både i størrelse (fra n=137 (79) til n = 309540 (84)) og i median alder (fra 41 (84) til 60 (85)). Tre av fire studier har hatt en tidsramme større enn 12 år, den siste 2.5 år (79). Alle studiene har benyttet spørreskjema som mål på fysisk aktivitet, hvorav to var validerte (81, 84). AF ble validert på ulikt vis; gjennom poliklinikk/journal/Holter (79), selvrapportert med validert metode (81), indirekte via bruk av Flecainid/Sotalol (84) og gjennom pasientregister (85). Alle studiene har konkludert med at fysisk aktivitet kan gi økt risiko for AF. I tre av studiene (81, 84-85) gjelder denne

sammenhengen kun for menn, den av disse som tok for seg menn og kvinner (84), hadde som konklusjon at risikoen var økt for menn men ikke for kvinner.

Også her har studiene flere begrensninger. Biasrisiko er ifølge Kwoks metaanalyse (74) lav (81), moderat (79, 85) og høy (84). Studien til Thelle et al. som konkluderte med at risikoen for LM-behandlet LAF øker med økende nivåer selvrappert fysisk aktivitet hos menn, scorer høyt når det kommer til bias. Dette på grunn av at AF aldri er bekreftet, kun indirekte identifisert via legemiddelbruk. Man kan altså ikke være sikker på om de som regnes som LAF-syke faktisk har AF. Studien av Heidbuckel (79) skiller seg fra de andre prospektive studiene på grunn av lav utvalgsstørrelse (n=137), median oppfølgingstid (2.5 år) og den undersøkte populasjonen (pasienter som gjennomgikk atrieflutterablasjon). Små utvalg kan, som nevnt ovenfor, bidra til feilaktige resultater. Populasjonskarakteristika gjør at resultatene vanskelig kan si oss noe om fysisk aktivitet og atrieflimmer hos for eksempel friske.

Studien av Drca et al. har deltakere fra normalbefolkningen og et stort utvalg (85), men har likevel begrensninger. Den viktigste er målingen av fysisk aktivitet, en faktor som, som nevnt i forrige avsnitt, skaper problemer for de fleste inkluderte studiene. Drca et al. har riktignok brukt et validert spørreskjema, men når deltakerne retrospektivt skal egenrapportere fysisk aktivitet flere år tilbake i tid ved baseline kan dette likevel bidra til en misklassifisering av eksponering (fysisk aktivitet). Studieforfatterne selv peker også på at de fleste AF-tilfellene er symptomatiske, noe som kan bidra til en underrapportering da man misser de asymptomatiske tilfellene.

Aizers studie (81) som konkluderte med at intens treningsfrekvens var assosiert med en økt risiko for utvikling av AF blant unge menn og joggere, er en post-hoc analyse av RCT og har lav risiko for bias (74). Det finnes likevel begrensninger ved denne studien også. Både pasienter og kontroller er friske mannlige leger, noe som kan være en fordel med tanke på at flere gjenkjenner AF-symptomer men også en ulempe i forhold til resultatenes generaliserbarhet.

Alle de prospektive studiene har justert for konfunderende faktorer. Tre (79, 81, 85) har justert for multiple kardiovaskulære risikofaktorer, mens en (84) har justert for alder, SBT og DBT.

Oppsummert er studiene som viser at fysisk aktivitet gir økt risiko for AF av middels god metodisk kvalitet. Alle studiene er observasjonsstudier, noe som svekker muligheten til å si noe om årsakssammenhenger. Studien består av flest menn, noe som kan gjøre generalisering av resultatene vanskelig. Med tanke på bias, er risikoen lavere i prospektive enn i retrospektive studier. Misklassifisering av fysisk aktivitet er som nevnt en viktig årsak til bias, men misklassifisering i form av overestimering av fysisk aktivitet, som er mest vanlig, vil ofte svekke den reelle sammenhengen.

4.2.2 Studier som viser at fysisk aktivitet reduserer risikoen for AF

6 prospektive studier konkluderer med at fysisk aktivitet kan redusere risikoen for AF, hvorav en post-hoc analyse av en RCT (82) og fem kohorter (80, 83, 87-89). Utvalgsstørrelsen varierer fra 4267 (89) til 93676 (88). Deltakerne i studiene er godt voksne, median alder fra 52 til over 65. Noe som er interessant, er at alle studieutvalgene består av et overtall kvinner, samt at to av studiene kun har tatt for seg kvinner (82, 88). Generelt er studiene av lang varighet, fem av seks spenner seg over ti år (unntak = 83). Fysisk aktivitet ble målt ved hjelp av spørreskjema, fem av studiene benyttet validerte spørreskjema (80, 82, 83, 87, 88) til dette formålet. Det viktigste endepunktet (atrieflimmer), var i en studie selvrapportert (83) mens det i resten av studiene ble identifisert ut fra journal (80, 82, 87, 88), EKG (80, 87) og sykehusinnleggelser (23, 24).

Disse studiene har styrke i sin gjennomgående lange oppfølgingstid som muliggjør en prospektiv vurdering av fysisk aktivitet og som på den måten forminsker risiko for recallbias. Kohortedesign vil også bidra til en minimering av seleksjonsbias.

Tre av studiene (80, 82, 89) var med i Kwoks metaanalyse (74) og biasrisiko ble vurdert til henholdsvis lav, lav og moderat. ”The cardiovascular health study” (80) slo fast at lett-moderat fysisk aktivitet er assosiert med lavere AF-insidens hos eldre voksne (over 65 år). Studien hadde tett oppfølging av deltakerne og flere målinger av fysisk aktivitet. Til tross for dette er det viktig å poengtere at fysisk aktivitet fortsatt var egenrapportert og basert på deltakernes gjennomsnittlig aktivitet de siste to ukene, noe som kan gi opphav til feilaktige resultater. En annen begrensning er også her at asymptomatisk AF ikke har blitt oppdaget og at man dermed har redusert mulighet til å detektere assosiasjoner. Den undersøkte befolkninga var eldre over 65 år, og det kan derfor tenkes at fysisk aktivitet begrensning kan virke som en konfunderende faktor. Dette ble utprøvd i analysene, da man ekskluderte

pasienter med komorbiditet som kunne begrense aktivitet uten at man fant en signifikant endring i resultater.

Den andre studien med lav biasrisiko (82) har en stor utvalgsstørrelse, en langvarig oppfølging av en initielt frisk kvinnepopulasjon og et stort antall bekreftede utfall – alle faktorer som styrker resultatenes pålitelighet. På den andre siden er AF selvrapportert for deretter å bli validert via journalgjennomgang og manglende rutineEKG kan bidra til at asymptomatisk AF ikke oppdages. Utvalget med initielt friske kvinner gjør at generalisering til andre populasjoner (menn/mindre friske) kan være vanskelig.

Studien av Williams (83) har en stor begrensning da den baserer seg på identifisering av AF ved hjelp av egenrapportering av rytmeabnormalitet. Selv om AF er den vanligste rytmeabnormaliteten er det umulig å vite om de som har blitt regnet som AF-tilfeller i studien faktisk har hatt AF. Studiens konklusjon om at fysisk aktivitet reduserer risiko for AF, må sees i lys av dette.

De tre siste studiene har alle både sett på sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet og sammenhengen mellom overvekt og AF. To av studiene tok utgangspunkt i en normalbefolkning (87, 89), mens den siste tok utgangspunkt i postmenopausale kvinner. Sistnevnte gjør at resultatene er vanskelig overførbare til andre befolkningsgrupper (menn og premenopausale kvinner). Alle studieforfatterne poengterer at mangel på et objektivt mål på fysisk aktivitet begrenser studiene, dette gjelder især ”The Brusselton Health Study” der et validert spørreskjema ikke ble benyttet, men fysisk aktivitet ble vurdert med ja/nei på spørsmålet om deltakeren trente litt i en normal uke. Azarbal et al. (88) definerte fysisk aktivitet som gange og fritisaktivitet, arbeidsaktivitet og husholdningsaktivitet ble ikke tatt med i studien. I ”ARIC”-studien (87) og ”The Brusselton Health Study” ble AF identifisert gjennom sykehusinnleggelser, noe som kan føre til feilaktige resultater da man ikke fanger opp de som er for friske for sykehusinnleggelse. Huxley (87) konkluderte med at overvekt og ekstrem vektendring er risikofaktorer for AF mens det å være fysisk aktivitet er assosiert med en risikoreduksjon, mens Azarbal (88) fant at økt fysisk aktivitet er assosiert med lavere AF rater og modifierer risikoen mellom overvekt og AF. I ”The Brusselton Health Study” var beskyttende effekt av fysisk aktivitet ikke signifikant etter justering for BMI.

Oppsummert er studiene som viser at fysisk aktivitet reduserer risikoen for AF av god metodisk kvalitet. Studien er prospektive og har justert for konfunderende faktorer, noe som senker risikoen for bias. De har generelt store utvalg, lang oppfølgingstid samt god validering av AF og fysisk aktivitet. Utvalgene består av både menn og kvinner, noe som øker muligheten for generalisering. I likhet med studiene som viser økt risiko, er studiene som viser redusert risiko også observasjonsstudier, og kan derved si noe om sammenhenger men ikke nødvendigvis årsakssammenhenger.

4.2.3 Studier som ikke viser sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet

De to prospektive kohortene som ikke viser sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet (86, 90) har ulike utgangspunkt – en studerer sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet (86) og den andre sammenhengen mellom AF og arbeidsrelatert fysisk aktivitet (90).

Førstnevnte (86) konkluderte med at hos middelaldrende menn er verken fysisk aktivitet eller stillesitting signifikant assosiert med AF risiko. Studien har styrker i stort utvalg (n=28169), hyppig vurdering av fysisk aktivitet (annen hvert år) med validert spørreskjema og det at symptomatisk og asymptomatisk AF er vurdert separat for å unngå bias. Svakheter er generaliserbarhet da utvalget er kun eldre menn, samt at AF identifisering baserer seg på selvrapporing av legediagnose, videre bekreftet av spørreskjema.

Frost et al. (90) fant ikke bevis for en assosiasjon mellom fysisk aktivitet i arbeidstida og risiko for AF/atrieflutter. Resultatene støttes av at studien består av et stort utvalg menn og kvinner (n=57053), at et stort antall endepunkter (AF/atrieflutter) ble registrert i oppfølgingstida, at man har detaljert informasjon om konfunderende faktorer og at studien har vært restriktive med tanke på deltakere for å redusere konfundering og øke validitet. Studiens største svakhet er at kun arbeidsrelatert fysisk aktivitet og ikke fysisk aktivitet generelt er tatt i betraktning. Man har heller ikke informasjon om intensiteten i arbeidsaktivitet, noe som kan føre til misklassifisering av eksponering. AF ble identifisert fra journaler og diagnoseregistre, altså er kun symptomatisk tilfeller inkludert. Studien har heller ikke differensiert mellom AF og atrieflutter, og inkludering av flutter kan potensielt representere en form for bias.

Oppsummert er studiene som ikke viser en sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet av middels god metodisk kvalitet. De er, som nevnt innledningsvis, svært ulike. Frost et al. (90) har kun sett på fysisk aktivitet i arbeidstida, noe som i seg selv er interessant men som ikke

gir tilstrekkelig informasjon med tanke på fysisk aktivitet generelt og atrieflimmer. I så henseende er den andre studien mer aktuell for oppgavens problemstilling, men har redusert generaliserbarhet da utvalget kun består av eldre menn.

4.2.4 Studier som viser at atleter har en økt risiko for AF

Alle de fire studiene som har omhandlet atrieflimmer hos atleter, har gjort funn som tyder på at atleter har en økt risiko for tilstanden. To er kohorter (94, 96), to er pasient-kontrollstudier (93, 95). Alle studiene har små utvalgsstørrelser (mellom 62 og 262 atleter sammenlignet med omtrent like mange kontroller) og utvalgene har kun bestått av menn. Atletene i studiene har vært mellom 43 og 66 år, og de har bedrevet ulike former for idrett (orientering (93), maraton (94), sykling (95) og langrenn (96)). Resultatene i samtlige studier har vist at det er en overhyppighet av AF (spesielt LAF) hos atletene (93-96).

Det foreligger det en høy risiko for bias i disse studiene. Dette først og fremst på grunn av at de fleste er retrospektive og/eller av pasient-kontrolldesign. Selv om retrospektive studier kan gi mye deskriptiv informasjon er validiteten til de statistiske metodene begrenset (72).

Sekundært er utvalgene svært små og et begrenset antall utfall (AF) har blitt sett i oppfølgingstida, noe som svekker resultatenes pålitelighet. Det er også høy risiko for seleksjonsbias og høy risiko for at kontrollgruppene (93-95) er svært ulike atletene de måles opp mot. Den siste studien (96) mangler kontrollgruppe, noe som gjør det vanskelig å sammenligne med den generelle populasjonen. Alle deltakerne er menn, vi vet dermed ingenting om AF forekomst hos kvinnelige atleter. Måling av fysisk aktivitet er ikke formelt vurdert i flere av studiene, kun en (94) har brukt et validert spørreskjema. To av studiene (93, 95) har heller ikke justert for konfunderende faktorer.

Oppsummert er studiene som viser at atleter har økt risiko for AF av middels-dårlig metodisk kvalitet. Det er, som nevnt i forrige avsnitt, høy risiko for bias. Små utvalg, få utfall og retrospektivt/pasient-kontrolldesign svekker årsakssammenhengen. Deltakerne er 100% menn, noe som gjør det vanskelig å generalisere for atletpopulasjonen som helhet.

4.3 Hypoteser angående en mulig sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet –

Mulige patofysiologiske mekanismer

Risikofaktorer og mekanismer knyttet til utvikling av AF hos den generelle befolkninga er beskrevet i ”Bakgrunn”. Inkludert i disse er blant annet kardiovaskulær sykdom og HT, tilstander som det er kjent at fysisk aktivitet er med på å forebygge. Patofysiologiske

mekanismer ansvarlig for utvikling av AF hos atleter og andre regelmessig fysisk aktive er fortsatt spekulative. En mulig sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet kan forklares av en kombinert effekt av økt adrenerg tonus og volumbelastning på hjertet under selve aktiviteten, økt vagustonus i hvile og strukturelle endringer som hypertrofi og dilatasjon (1). De ulike faktorene som kan spille inn diskuteres ytterligere i dette avsnittet.

Forstørrelse av venstre atrium er en selvstendig risikofaktor for AF. Langvarig utholdenhetstrening fører til atriermodellering, også kjent som Athlete's heart (97, 98, 99), noe som er betraktet som en fysiologisk respons på trening og som ofte inkluderer atrieforstørrelse. Mont et al. (92) fant at venstre atriediament og volum var større hos godt trente enn kontroller, også etter justering for kroppsstørrelse. Det antas at dette kommer av en kronisk volum og trykkoverload på grunn av økt mengde fysisk aktivitet (92). I en studie av Molina (94) var venstre atrie inferosuperiordiament og venstre atrievolum hos gruppen maratonløpere begge assosiert med økt risiko for LAF. Også i Grimsmo's studie av birkebeinere (96), var venstre atrieforstørrelse assosiert med LAF. Baldesberger et al. (95) fant at tidligere syklister med et høyt antall tidligere sykkelår hadde høyere VV-muskelmasse, større atrier og signifikant flere tilfeller av AF enn golfere. Forfatterne mener dette kan indikere at det finnes en terskelverdi før hjerteforandringer inntreffer og man utvikler AF (95).

Mont et al. la i 2009 fram en teori om at både dilatasjon av venstre atrium og **venstre atrium fibrose** kunne spille en relevant rolle ved utvikling av AF hos atleter (100). Teorien ble støttet av en eksperimentell studie på utholdenhetstrete rotter (101) som viste at rottene fikk fibrose. Hos mennesker ble det i en studie funnet økte humorale markører på fibrose hos 45 elite veteranatleter (102). En av de nyeste metaanalysene (73) viste dog at mekanismen der økt atriestørrelse fører til fibrose, ikke spiller en rolle i utvikling av atrieflimmer hos ikke-atleter.

Atrieektopi og da spesielt pulmonalveneektopi en viktig trigger for AF. Det er motstridende data vedrørende fysisk aktivitet og atrieektopi. En studie der Wilhelm et al. så på 60 maratonløpere (103) konkluderte med at atrieektopi øker med fysisk aktivitet. Baldesberger et al. (95) fant dog ikke en høy insidens av atrieektopi hos tidligere syklister. Hypotesen om økt atrieektopi som forklaring på sammenhengen mellom sport og AF kan verken bekreftes/avkreftes med tilgjengelig data (71).

Det autonome nervesystemet spiller en rolle i intiering og opprettholdelse av AF, også ved fysisk aktivitet. Atrieflimmer hos unge friske atleter kan initieres av vagal dominanse, adrenerg dominanse eller en kombinasjon, og alle typene kan være assosiert med et overtreningssyndrom (97, 98).

Vagal AF dominerer i friske atrier (Coumel) og AF hos atleter som oftest er av vagal art. Wilhelm et al. (103) fant at maratonløperne som hadde trent mest i løpet av livet hadde en signifikant større parasympatisk tonus enn gruppa som hadde trent minst. Grimsmo et al. viste at bradykardi og lang PQ-tid var prediktorer for AF hos tidligere langrennsløpere (96). I GIRAF-studien (92) hadde 70% av pasientene vagal AF. Thelle et al. (84) foreslår en sannsynlig årsakskjede hvor fysisk aktivitet er relatert til HF og at bradykardi øker risiko for LAF.

Adrenerg AF oppstår vanligvis i syke atrier (97), men kan også initiere AF hos hjertefriske atleter. Hoogsteen et al. (99) så nærmere på forløpet av AF hos mannlige utholdenhetsatleter og fant at vagal AF var vanligere enn adrenerg (33% vs 23%), men at atletene med adrenerg AF var signifikant yngre enn atletene med vagal AF.

Inflammasjon som et ledd i en årsakskjede har lenge vært diskutert. AF kan ha en sammenheng med inflammasjon, men studieresultater er tvetydige – Conen et al. påviste en sammenheng mellom inflammasjonsmarkører i blod og forekomst av AF etter 14 års oppfølging (104) mens Nicklas et al. viste at moderat fysisk aktivitet kan reversere inflammasjon hos eldre (105). Flere studier har vist at forlenget intensiv utholdenhetstrening akutt øker s-konsentrasjon av inflammasjonsmarkører som interleukin-6 og CRP (9, 106). Hvorvidt inflammasjon er en del av patofysiologien bak AF hos fysisk aktive er dog fortsatt spekulativt, da det mangler studier som ser på både fysisk aktivitet, inflammasjon og AF (106).

Bruk av amfetamin, efedrin og andre prestasjonsfremmende midler kan føre til AF. I en studie på elitesyklister (95) svarte 70% av syklistene ja på spørsmål om bruk av slike midler. Selv om flere studier på AF hos atleter inkluderer spørreskjema for å identifisere bruk av prestasjonsfremmende midler, er det langt fra sikkert at man får tak i alle. Dette både fordi man i studiene ikke tester direkte for doping, men også fordi mange som bruker prestasjonsfremmende midler ikke vil vedkjenne seg dette både av sportslige og juridiske

årsaker. Underrapportering kan føre til bias i forhold til sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet (71).

4.4 Konklusjon

Denne litteraturstudien består av 18 heterogene enkeltstudier som er ulike i utforming og har divergerende resultater. De fleste studiene er ikke direkte sammenlignbare, mye på grunn av variasjon i utvalgs karakteristika og diskrepans i validering av AF og fysisk aktivitet.

Sammenhengen mellom AF og fysisk aktivitet har lenge vært kontroversiell og man mangler en felles konsensus angående temaet, noe de sprikende studieresultatene illustrerer. Denne litteraturstudien gir støtte til hypotesen om at det er en sammenheng mellom AF og fysisk aktivitet, men om fysisk aktivitet øker eller reduserer risikoen for AF eller begge deler, kan ikke sies for sikkert. Flere av de inkluderte studiene viser at intensiv aktivitet på høyt nivå og regelmessig idrettslig aktivitet kan være assosiert med økt risiko for AF, mens andre viser at fysisk aktivitet kan være med på å beskytte mot AF. Det kan se ut til at studiene som har funnet at fysisk aktivitet reduserer risikoen for AF er av høyest metodisk kvalitet.

Selv om noen av studiene er av god metodisk kvalitet med prospektivt design, store utvalg, god validering av AF og justering for konfunderende faktorer, har mange metodiske svakheter og høy risiko for bias. Resultatene fra sistnevnte må tolkes med forsiktighet. Alle de gjennomgåtte studiene er observasjonsstudier, og kan dermed si noe om sammenhenger men ikke nødvendigvis årsakssammenhenger. For å utforske dette temaet ytterligere i fremtiden trengs flere prospektive studier som ser på begge kjønn og som bruker pålitelig og ikke biased mål på eksponering og utfall. Metoder som bør vurderes inkluderer for eksempel objektive målinger av fysisk aktivitet, måling av fysisk kapasitet (f.eks. VO₂ maks), bruk av kontrollgrupper samt bruk av Holter i validering av AF for å også fange opp PAF (72). Til sist er det viktig at analysene justeres for konfunderende faktorer som høyde, KMI, alkoholbruk, thyroideasykdom, HT og annen hjertesykdom (69).

Regelmessig fysisk aktivitet har en positiv helseeffekt og er viktig for folkehelsen. Det er dokumentert at fysisk aktivitet blant annet forebygger for tidlig død (107) og koronar hjertesykdom (107, 108). Funnene i denne litteraturstudien er ikke sterke eller konsise til at noen bør frarådes fysisk aktivitet. Før ytterligere bevis for en eventuell positiv sammenheng legges fram, må man gå ut fra at den generelle kardiovaskulære effekten ved fysisk aktivitet utmanøvrerer den mulige lett økte risikoen for AF.

Referanser

1. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(10):1360-420.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., 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. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
4. EKG ved atrieflimmer
<http://www.hjerteflimmer.no/Hjerteflimmerno/Hjerteflimmer/testtest/> (25.05.15)
5. Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY, Rysz J, Mikhailidis DP, Raczak G, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*. 2010;96(7):498-503.
6. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050-6.
7. Marcus GM, Smith LM, Vittinghoff E, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008;5(6):826-30.
8. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(17):1715-23.
9. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;89(1):224-7.
10. Atrieflimmer og -flutter. Norsk elektronisk legehåndbok.
<https://vpn.uit.no/+CSCO+0h756767633A2F2F79727472756E61716F62786E2E6162++/hjer-te-kar/tilstander-og-sykdommer/arytmier/atrieflimmer-og-flutter-1560.html> (17.03.15)
11. Cheng A, Kumar K. Overview of atrial fibrillation.
http://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?source=search_result&search=atrial+fibrillation&selectedTitle=1~150 (17.03.15)
12. Ganz, LI. Epidemiologi and risk factors for atrial fibrillation
http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-atrial-fibrillation?source=search_result&search=atrial+fibrillation+epidemiologi&selectedTitle=1~150 (17.03.15)
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
14. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):371-8.

15. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1807-24.
16. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27(8):949-53.
17. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001;86(3):284-8
18. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
19. Thelle DS, Løchen ML. Kaotiske hjerter. Atrieflimmer - en moderne epidemi. Gyldendal Akademisk, 2010.
20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
21. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *The New England journal of medicine*. 1982;306(17):1018-22.
22. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *The American journal of cardiology*. 1988;61(10):714-7
23. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406-13.
24. 1. Liberthson RR, Salisbury KW, Hutter AM, Jr., DeSanctis RW. Atrial tachyarrhythmias in acute myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 1976;60(7):956-60.
25. Cecchi F, Olivetto I, Monterege A, Santoro G, Dolaro A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(6):1529-36.
26. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 1999;68(1):75-8.
27. Hald EM, Enga KF, Løchen ML, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000483.
28. Gex G, Gerstel E, Righini M, G LEG, Aujesky D, Roy PM, et al. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(3):347-51.
29. Munger TM, Dong YX, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):851-60.
30. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study. Jama*. 1994;271(11):840-4.

31. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271-6.
32. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60.
33. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *The New England journal of medicine*. 1992;327(2):94-8.
34. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2004;164(15):1675-8.
35. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *American heart journal*. 2009;158(4):629-36.
36. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Annals of internal medicine*. 2001;135(12):1061-73.
37. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation*. 2011;124(18):1982-93.
38. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
39. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996;7(10):999-1007.
40. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2008;5(5):704-9.
41. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):587-95.
42. Olshansky B, Arora R. Mechanisms of atrial fibrillation. http://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-atrial-fibrillation?source=search_result&search=atrial+fibrillation&selectedTitle=11~150 (17.03.15)
43. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1996;77(3):10A-23A.
44. Arnsdorf MF. The cellular basis of cardiac arrhythmias. A matrical perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1990;601:263-80.
45. Fozzard HA. Excitation-contraction coupling in the heart. *Advances in experimental medicine and biology*. 1991;308:135-42
46. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011;91(1):265-325.
47. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(6):668-71.
48. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2000;9(1):17-28
49. Allessie MA. Atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans: what is the next step? *Cardiovascular research*. 1999;44(1):10-2.

50. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
51. van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allesie MA, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research*. 2000;46(3):476-86.
52. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1577-86.
53. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. *Electrophysiological remodeling*. *Circulation*. 1996;94(11):2953-60.
54. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, et al. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98(25):2860-5.
55. Park HW, Shen MJ, Lin SF, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 2012;27(1):24-8.
56. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2007;4(3 Suppl):S61-4.
57. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(1):132-43.
58. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
59. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
60. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298-307.
61. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):359-64.
62. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):107-14.
63. Dores H, Freitas A, Malhotra A, Mendes M, Sharma S. The hearts of competitive athletes: an up-to-date overview of exercise-induced cardiac adaptations. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2015;34(1):51-64.
64. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011;123(23):2723-35.
65. Bapat A, Nazarian S S, Post WS, Guallar E, Soliman EZ, Heckbert SR et al. Physical activity and incident AF: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Heart Rhythm* 2014;11 (5 Suppl 1):223
66. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, et al. Moderate endurance training decreases risk for lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11 (5 Suppl 1):S226-7
67. Myrstad M, Grimsmo J, Gulsvik AK, Ranhoff AH. Self-reported AF in still active old

- cross-country skiers – the Birkebeiner aging study. *Eur Heart J* 2011;32:182
68. van Buuren F, Mellwig KP, Faber L, Prinz C, Fruend A, Dahm JB, et al. The occurrence of AF in former top-level handball players above the age of 50. *Acta Cardiol* 2012;67:213-220
69. Graff-Iversen S, Gjesdal K, Jugessur A, Myrstad M, Nystad W, Selmer R, et al. Atrial fibrillation, physical activity and endurance training. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2012;132(3):295-9.
70. Muller-Riemenschneider F, Andersohn F, Ernst S, Willich SN. Association of physical activity and atrial fibrillation. *Journal of physical activity & health*. 2012;9(5):605-16
71. D'Ascenzi F, Cameli M, Ciccone MM, Maiello M, Modesti PA, Mondillo S, et al. The controversial relationship between exercise and atrial fibrillation: clinical studies and pathophysiological mechanisms. *Journal of cardiovascular medicine*. 2014.
72. Wernhart S, Halle M. Atrial fibrillation and long-term sports practice: epidemiology and mechanisms. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(5):369-79.
73. 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. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(2):252-6.
74. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2014;177(2):467-76.
75. Sorokin AV, Araujo CG, Zweibel S, Thompson PD. Atrial fibrillation in endurance-trained athletes. *British journal of sports medicine*. 2011;45(3):185-8.
76. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *The American journal of cardiology*. 2012;109(2):296-302.
77. Wilhelm M. Atrial fibrillation in endurance athletes. *European journal of preventive cardiology*. 2013;21(8):1040-8.
78. Alexander AM. Atrial fibrillation in the athlete. *Current sports medicine reports*. 2013;12(2):86-92.
79. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *International journal of cardiology*. 2006;107(1):67-72.
80. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-7.
81. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2009;103(11):1572-7.
82. Everett BM, Conen D, Buring JE, Moorthy MV, Lee IM, Albert CM. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(3):321-7.
83. Williams PT, Franklin BA. Reduced incidence of cardiac arrhythmias in walkers and runners. *PloS one*. 2013;8(6):e65302.
84. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, et al. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart*. 2013;99(23):1755-60.
85. 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(13):1037-42

86. Ghorbani A, Willett WC, Mozaffarian D. Physical activity and incident AF: the Health Professionals Follow-up study. *Circulation* 2014;129:AP427.
87. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(4):620-5.
88. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoirago-Blotcher E, Manson JE, Albert CM, LaMonte MJ, et al. Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4).
89. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, Chew D, Eikelboom J, McQuillan B, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *European journal of epidemiology*. 2014;29(3):181-90.
90. Frost L, Frost P, Vestergaard P. Work related physical activity and risk of a hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62(1):49-53.
91. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *International journal of cardiology*. 2006;108(3):332-7.
92. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, et al. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(1):15-20.
93. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *Bmj*. 1998;316(7147):1784-5.
94. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(5):618-23.
95. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *European heart journal*. 2008;29(1):71-8.
96. 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. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;17(1):100-5.
97. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996;7(10):999-1007
98. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Galassi A, Fernando F, Biffi A, et al. Atrial fibrillation in elite athletes. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1998;9(8 Suppl):S63-8.
99. Hoogsteen J, Schep G, Van Hemel NM, Van Der Wall EE. Paroxysmal atrial fibrillation in male endurance athletes. A 9-year follow up. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2004;6(3):222-8.
100. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac*

- electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2009;11(1):11-7.
101. 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(1):13-22.
102. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *British journal of sports medicine*. 2007;41(7):447-52.
103. Wilhelm M, Roten L, Tanner H, Wilhelm I, Schmid JP, Saner H. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *The American journal of cardiology*. 2011;108(4):580-5.
104. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *European heart journal*. 2010;31(14):1730-6.
105. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exercise and sport sciences reviews*. 2009;37(4):165-70.
106. Swanson DR. Atrial fibrillation in athletes: implicit literature-based connections suggest that overtraining and subsequent inflammation may be a contributory mechanism. *Medical hypotheses*. 2006;66(6):1085-92.
107. Schnohr P, Marott JL, Jensen JS, Jensen GB. Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(1):73-80.
108. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789-95.