

A.V. MATTIOLI¹,
S. PENNELLA², A. FARINETTI³

Stile di vita e fibrillazione atriale

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 14, N. 2, 87-99, 2012

TITLE

Lifestyle and atrial fibrillation

KEY WORDS

Atrial fibrillation, lifestyle, obesity,
Diet, coffee, caffeine, alcohol,
physical activity

PAROLE CHIAVE

Fibrillazione atriale, dieta, obesità,
antiossidanti, caffè, caffeina,
attività fisica

¹Dipartimento di Scienze
Biomediche, Università degli studi di
Modena and Reggio Emilia

²Istituto Nazionale di Ricerche
Cardiovascolari, U.O. di Modena,

³Dipartimento di chirurgia generale
e specialità chirurgiche, Università
degli studi di Modena e Reggio
Emilia

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof.ssa Anna Vittoria Mattioli

Dipartimento di Scienze Biomediche

Università degli studi di Modena e

Reggio Emilia

Via del Pozzo, 71

41100 Modena (Italy)

Tel. +39/59/4224043

Fax +39 059 2055426

E-mail: annavittoria.mattioli@unimore.it

Summary

Lifestyle factors, in particular dietary intake, have been recognized as important, modifiable risk factors for cardiovascular disease. Consuming a heart-healthy diet lowers the individual's risk for CVD. Data on relationship between lifestyle and atrial fibrillation are controversial, however the strong association between obesity, atrial/ventricular dysfunction and a non-healthy lifestyle and atrial fibrillation, suggests that correction of nutritional habits could prevent the development of arrhythmias through reduction of underline cardiac diseases. Today the Mediterranean diet is considered one of the best in term of prevention of cardiovascular disease.

Riassunto

Lo stile di vita, in particolare l'alimentazione, influisce profondamente su numerosi fattori di rischio cardiovascolare. Uno stile di vita sano riduce il rischio individuale di sviluppare malattie cardiovascolari. Tuttavia le informazioni disponibili sull'influenza dello stile di vita sulle aritmie ed in particolare sulla fibrillazione atriale (FA) sono scarse. La forte associazione riscontrata in diversi studi epidemiologici tra obesità, disfunzione atriale/ventricolare, stile di vita non sano e FA suggeriscono un rapporto causale. A sostegno di tale osservazione il riscontro che la correzione delle abitudini alimentari, la perdita di peso e l'attività fisica lieve riducono le alterazioni strutturali cardiache che costituiscono la base per lo sviluppo di FA. In quest'ottica i risultati più soddisfacenti sono stati ottenuti attraverso la Dieta Mediterranea che risulta la più adeguata per la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente nella pratica clinica essendo la causa di circa 1/3 delle ospedalizzazioni conseguenti ad eventi aritmici. Si ritiene che più di 6 milioni di persone in

Europa e più di 2.3 milioni di pazienti negli Stati Uniti siano affetti da FA e tale numero è in continua crescita soprattutto per l'aumento dell'età media della popolazione, sia con patologia car-

diaca che senza cardiopatia (1). Tale fenomeno dipende dal fatto che la frequenza della FA aumenta con l'aumentare dell'età. I dati del Cardiovascular Health Study e dello Studio Framingham indicano che l'incidenza della FA per 1000 persone/anno in soggetti di età inferiore a 64 anni è 3.1 negli uomini e 1.9 nelle donne, e tale valore aumenta rapidamente a 19.2 per 1000 persone/anno nella popolazione tra 65-74 anni, e aumenta ancora a 31.4-38.0 nella popolazione di età superiore agli 80 anni (2, 3).

La prevalenza della FA nella popolazione generale varia dal 0.4% al 1%, ma aumenta con l'aumentare dell'età. L'aritmia è poco frequente prima dei 60 anni, e nel soggetto in età giovanile tende a prevalere la FA "lone" o isolata, che si manifesta in assenza di una cardiopatia nota. La FA si associa da un aumento del rischio a lungo termine di stroke, di insufficienza cardiaca e di mortalità e tale aspetto è particolarmente evidente nelle donne (4). La mortalità nei pazienti con FA è circa il doppio rispetto ai pazienti in ritmo sinusale ed è in parte determinata dalla severità della cardiopatia sottostante, tuttavia, la sola presenza di FA è un fattore di rischio indipendente di mortalità e di stroke (4-6).

Lo stile di vita viene considerato un importante fattore di rischio modificabile per le malattie car-

diovascolari. È ben noto che una dieta sana (povera di alimenti ricchi di grassi saturi e di origine animale e ricca in frutta, verdura, cereali integrali, pesce, legumi, carni magre, associata al controllo delle calorie, e ad una moderata assunzione di sodio), ed una regolare attività fisica, riduce il rischio individuale di malattia cardiovascolare (7, 8).

La maggior parte degli studi in letteratura si è concentrato sulla relazione tra stile di vita e aterosclerosi e conseguente malattia coronarica, mentre poco si sa circa l'influenza dello stile di vita sulle aritmie. Tuttavia, viene ripetutamente suggerita l'ipotesi che l'aumento delle aritmie nella popolazione sia in qualche modo da attribuirsi allo stile di vita sregolato tipico dei Paesi Occidentali.

I meccanismi attraverso i quali lo stile di vita influenza la comparsa di aritmie non sono del tutto noti. E' ipotizzabile un meccanismo indiretto, legato all'influenza delle abitudini alimentari e comportamentali sullo sviluppo e sull'attivazione della placca aterosclerotica. In questo caso l'aritmia sarebbe conseguenza della malattia coronarica. Storicamente, la malattia coronarica e le cardiomiopatie sono tra le principali cause di aritmia ventricolare e morte cardiaca improvvisa.

Nella realtà clinica, la maggior parte dei pazienti che sviluppa FA

è affetto da una cardiopatia strutturale, mentre solo in una piccola percentuale l'aritmia si manifesta in assenza di una malattia cardiaca strutturale (1).

Un secondo meccanismo vede lo stile di vita come trigger all'aritmia, mediato il più delle volte dalla risposta simpatico-adrenergica che agirebbe facilitando l'insorgenza della FA (9).

Dieta, obesità e fibrillazione atriale

L'analisi dei fattori di rischio cardiovascolare evidenzia come la gran parte di questi dipenda dallo stile di vita e dall'alimentazione (Tab. 1). Tale concetto viene ribadito nelle linee guida prodotte dalle Società scientifiche sulla Prevenzione delle malattie cardiovascolari. (10). Talune abitudini alimentari possono influire sulla salute modificando i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, in particolare, obesità e sovrappeso, dislipidemia, intolleranza glucidica e diabete, sindrome metabolica e ipertensione arteriosa, così come i fattori di rischio di recente identificazione coinvolti nell'infiammazione sistemica, nello stress ossidativo, nella disfunzione endoteliale, e nella trombosi (8, 11). Alcuni componenti alimentari specifici, caffè e caffeina, alcool, e i derivati a lunga catena degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) influen-

Tabella 1 - Impatto dell'obesità sui fattori di rischio, morbilità e mortalità (modificata da ref #10)

Fattori di rischio	Morbilità	Mortalità
Aumentata pressione arteriosa	Diabete di tipo 2	Aumento mortalità totale
Alti livelli di colesterolo totale e LDL	Insulino resistenza	Aumento mortalità cardiovascolare
Bassi livelli di colesterolo HDL	Malattia coronarica	
Aumento circonferenza vita	Ictus e stroke	
Apnea notturna	Cancro	
Scarsa attività fisica	Infiammazione	
Ipoventilazione da obesità	Disfunzione del sistema nervoso autonomo	
	Tromboembolia polmonare venosa	

ziano la morbilità e la mortalità delle malattie cardiovascolari attraverso le aritmie (12-14). Tuttavia il rapporto diretto tra queste sostanze e l'aritmia è alquanto difficile da dimostrare.

Analizzando la tipica dieta "Western" occidentale si vede come 49% dell'apporto calorico provenga dai carboidrati, il 34% dai grassi e il 12-16% dalle proteine (15). Sono state avanzate diverse proposte di modifica delle proporzioni e/o del tipo di macronutriente per indurre perdita di peso e per ottenere benefici cardiovascolari (16). La strategia ideale suggerisce una dieta a basso contenuto calorico, ma soprattutto povera di grassi, nella realtà questo ha portato alla diffusione di diete iperproteiche. Nelle diete iperproteiche e a basso contenuto di carboidrati, esiste una seria possibilità che l'eccesso proteico e l'eccessivo consumo di grassi aumenti i rischi a lungo termine di malattia cardiovascolare (17).

Dall'altra parte quando il consumo di grassi con la dieta viene fortemente ristretto, si può avere un deficit di acidi grassi essenziali, tra le cui conseguenze cliniche sono stati descritti episodi di tachiaritmia, anche se tale effetto sembra maggiore nella riduzione cronica di grassi alimentari (9).

Alla luce delle attuali conoscenze la Dieta Mediterranea si rivela la più adatta a prevenire il rischio di malattia cardiovascolare (15).

La relazione tra obesità e aritmie è stata oggetto di studio intenso. I dati riportati dal Danish Diet, Cancer, e Health Study evidenziano che il rischio di FA aumenta di circa l'8% all'aumentare dell'indice di massa corporea (IMC) (19). Il meccanismo attraverso il quale l'obesità contribuisce alla FA è legato ai cambiamenti morfo-funzionali che si verificano a carico del sistema cardiovascolare nel soggetto obeso. L'obesità determina un aumento della pressione

sanguigna e una disfunzione endoteliale, inoltre, a livello cardiaco, si ha un aumento del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro e un'ipertrofia parietale, un aumento dello stress di parete ed una disfunzione diastolica/sistolica, ciascuno di questi fattori è un fattore di rischio indipendente per lo scompenso cardiaco. La presenza di scompenso cardiaco e di dilatazione ventricolare è una delle cause più importanti di aritmia cardiaca. Quindi l'obesità è causa di aritmie sia indirettamente attraverso il rimodellamento ventricolare tipico dello scompenso cardiaco sia direttamente attraverso la dilatazione atriale conseguente alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (20).

La dilatazione atriale e l'aumento della fibrosi tissutale a livello degli atri sono la causa principale di comparsa e di persistenza della FA (21). Interessante l'osservazione

che la perdita di peso nei soggetti obesi può determinare la regressione di queste anomalie (22).

Nel Framingham Heart Study, i soggetti obesi avevano un aumento del rischio di FA pari al 45-50% rispetto ai soggetti con normale IMC, indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare (23). In questa corte di pazienti dopo aggiustamento statistico per il diametro atriale sinistro l'indice di massa corporea non era più correlabile alla comparsa di FA suggerendo che l'effetto della obesità era mediato dalla dilatazione atriale sinistra. Questa ipotesi è fortemente supportata dai dati dello studio AFFIRM che evidenziano nel soggetto obeso una più alta incidenza di recidive di FA ed un maggiore numero di eventi (24). Nel soggetto obeso l'approccio terapeutico per la prevenzione degli eventi aritmici prevede la perdita di peso attraverso la correzione dello stile di vita. A tutt'oggi la Dieta Mediterranea è considerata la migliore in termini di prevenzione delle malattie cardiovascolari (25). Una recente meta-analisi condotta su oltre 1.5 milioni di soggetti sani ha dimostrato che una maggiore aderenza alla Dieta Mediterranea è associata ad una significativa riduzione di mortalità per cause cardiovascolari (25). I principali componenti alimentari della Dieta Mediterranea sono stati rappresentati nella for-

ma di una piramide, alla base della quale troviamo tutti quegli alimenti che dovrebbero essere consumati molto frequentemente (ad esempio: cereali non raffinati e prodotti integrali come pasta integrale, pane integrale, riso; frutta e verdura; olio d'oliva e prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi o senza grassi) e all'apice della piramide tutti quegli alimenti che dovrebbero essere consumati raramente (carne rossa e prodotti a base di carne). I restanti alimenti occupano la parte intermedia della piramide.

Gli effetti benefici della Dieta Mediterranea sulle malattie cardiovascolari sono assai complessi e mediati da diversi fattori che costituiscono la caratteristica di tale alimentazione: ad esempio l'elevato apporto di sostanze antiossidanti attraverso l'assunzione di frutta, verdura, legumi, cereali alimenti ricchi in vitamine C ed E, β -carotene, selenio, α -tocoferolo e flavonoidi. L'azione benefica dell'olio d'oliva come unica fonte di acidi grassi e il consumo moderato di vino rosso specialmente durante i pasti associato al basso consumo di carne rossa sembra che agiscano in modo positivo sul metabolismo lipidico, sulla disfunzione endoteliale (con effetti sulla pressione arteriosa) e sull'obesità (25-27). Rispetto alle diete occidentali, la Dieta Mediterranea è considerata relativamente ricca in

acido α -linolenico e povera in acido linoleico, con un rapporto di ω -3: ω -6 di 1:7. Un recente studio ha dimostrato che la Dieta Mediterranea è più efficace nel promuovere una perdita di peso ed un abbassamento del rapporto di lipoproteine ad alta densità/colesterolo totale negli individui obesi rispetto ad una dieta a basso contenuto di grassi (28).

La Dieta Mediterranea viene associata ad una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari, anche se i meccanismi diretti non sono del tutto noti. Certamente riduce lo stato infiammatorio del soggetto, stato infiammatorio responsabile fondamentale dei processi di attivazione della placca aterosclerotica che portano agli eventi ischemici. L'aderenza alla Dieta Mediterranea è, infatti, associata a bassi livelli circolanti di proteina C-reattiva, di citochine come l'interleuchina-6 (IL-6) e di markers di disfunzione endoteliale (29, 30).

La maggior parte degli studi su Dieta Mediterranea e malattia cardiovascolare sono stati condotti da ricercatori greci che hanno studiato la popolazione residente nella regione Attica. I dati relativi all'infiammazione evidenziano che i soggetti sani con la più alta aderenza alla Dieta Mediterranea (terzile più alto) presentavano ridotti livelli di HS-CRP (-17%), di IL-6 (-14%), e di fibrinogeno e

TNF- α , se confrontati con soggetti categorizzati nel terzile inferiore (31).

La relazione tra FA e infiammazione è stata suggerita da diversi studi clinici che hanno riportato alti livelli di markers infiammatori, proteina C-reattiva, IL-6 e TNF- α in pazienti durante l'aritmia (32).

Gli studi istologici hanno dimostrato la presenza di un'infiltrazione infiammatoria, di necrosi dei miociti e di fibrosi nell'atrio di pazienti con FA-Lone supportando la relazione tra stato infiammatorio e aritmie (33). Anche se, come spesso avviene, non è chiaro se la condizione infiammatoria sia una delle cause di FA o se sia il risultato di attacchi ripetuti di FA o se sia un marker predittivo di FA.

A supporto di un'azione favorevole della Dieta Mediterranea l'osservazione che una più alta aderenza alla Dieta Mediterranea si associa a livelli favorevoli di adiponectina, un'adipocitochina correlata al rischio cardiovascolare (33). L'adiponectina è una proteina secreta dal tessuto adiposo e coinvolta nello sviluppo dell'aterosclerosi così come viene dimostrato dalla sua associazione con la progressione graduale dell'aterogenesi e, molto più importante, con le fasi di vulnerabilità e di attivazione della placca (34, 35). Anche se l'adiponectina viene prodotta dagli adipociti, i suoi livelli plasmatici

sono inversamente proporzionali all'IMC e all'adiposità viscerale. L'infiammazione a livello vascolare è caratterizzata da un'aumentata adesione delle molecole di espressione delle citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-8, e TNF- α . e l'adiponectina partecipa alla propagazione del segnale infiammatorio e all'espressione delle molecole di adesione.

In molti studi sui meccanismi e sugli effetti della Dieta Mediterranea, si è speculato sui processi biologici che mediano i suoi effetti apparenti, focalizzando l'attenzione sugli effetti favorevoli dell'olio d'oliva sui lipidi ematici (36, 37). L'olio d'oliva, buona fonte di acidi grassi monoinsaturi, contiene composti fenolici che possono avere proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitrombotiche. Non tutti i componenti della Dieta Mediterranea sono protettivi, o almeno non possono fornire gli stessi livelli di protezione, tuttavia i prodotti alimentari e le sostanze nutritive potrebbero avere effetti sinergici e antagonisti all'interno di questo modello dietetico.

È necessario inserire un breve commento sulla dieta e sulle aritmie ventricolari, poiché i risultati ottenuti dallo Studio GISSI-Prevenzione hanno suggerito che il supplemento con olio di pesce nel paziente con Infarto miocardico recente, determina una riduzione significativa del rischio di morte

cardiaca improvvisa. Il concetto che N-3 PUFAs possano ridurre le morti cardiache attraverso effetti antiaritmici è supportato dalle conoscenze di base e da studi fatti su animali e pazienti. Studi in vitro hanno dimostrato che i N-3 PUFAs possono interagire con il sodio, con il potassio e con i canali ionici del calcio presenti sulla membrana cellulare (38). Dati del JELIS, tuttavia, hanno dimostrato che nei soggetti ipercolesterolemici, l'alta dose di EPA non conferisce una protezione significativa dalla morte cardiaca (39). Allo stesso modo, il SOFA (Study on Omega-3 Fatty Acid and Ventricular Arrhythmia) non ha ottenuto risultati positivi (40). Dati assai contrastanti rendono difficile l'utilizzo clinico dei N-3 PUFA nella prevenzione delle aritmie ventricolari.

Prova indiretta che l'ischemia deve essere un prerequisito per l'effetto anti-aritmico dei N-3 PUFA deriva da studi randomizzati o di controllo nei pazienti con defibrillatore (41, 42). L'effetto antiaritmico del Fish-oil, come dimostrato dal GISSI-Prevenzione, è molto più efficace nell'ischemia acuta o nell'infarto miocardico recente, quadri caratterizzati da una profonda instabilità elettrica. Al di fuori di questa condizione, quando la tachicardia ventricolare si manifesta come risultato di un fenomeno di rientro dovuto ad una cicatrice fi-

brosa nel miocardio, il Fish-oil non previene il fenomeno e talora, può far aumentare il rischio di tachicardia o fibrillazione ventricolare. Al contrario, uno studio recente, condotto su pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, ha riportato che la somministrazione di n-3 PUFA si associa ad effetti favorevoli sui parametri di rischio aritmico suggerendo che l'attività antiaritmica sia indipendente dall'effetto anti-ischemico (43). Questi dati contrastanti sottolineano come siano necessari ulteriori approfondimenti.

Un'altra ipotesi suggerisce che la relazione tra dieta e FA sia mediata dal consumo di antiossidanti. Una maggiore aderenza alla Dieta Mediterranea è associata ad un aumento della dose totale di antiossidanti assunti con la dieta, dato confermato dallo studio Attica. La capacità antiossidante totale è fortemente legata al consumo di frutta, verdura e olio d'oliva ed è inversamente associata con il consumo di carne rossa (31). Un possibile meccanismo è legato all'effetto protettivo dei componenti bioattivi presenti nella frutta e verdura che riducono lo stress ossidativo, una condizione che si verifica quando si formano specie reattive dell'ossigeno e danno ossidativo (44). Frutta e verdura contengono almeno diverse centinaia di differenti tipi di antiossidanti che possono reagire direttamente con tali

specie reattive, con formazione di prodotti di reattività molto più bassi perciò in grado di prevenire potenzialmente il danno ossidativo (45). Nei pazienti con FA abbiamo recentemente pubblicato che la bassa aderenza alla Dieta Mediterranea è associata allo sviluppo di FA persistente. I nostri pazienti con bassa aderenza alla Dieta Mediterranea presentavano anche uno stile di vita meno sano che poteva favorire lo sviluppo di aritmie attraverso più meccanismi. Dato interessante è che nel gruppo dei pazienti con FA un'elevata % di antiossidanti proveniva dall'assunzione di caffè, mentre nel gruppo controllo l'origine era prevalentemente da vegetali, frutta e vino. Anche l'assunzione di antiossidanti dal vino è stata più bassa nei pazienti con FA rispetto ai controlli (46). Nei Paesi del Mediterraneo le bevande alcoliche di ogni tipo (ma tende a prevalere il vino rispetto a birra e superalcolici) vengono solitamente consumate con il cibo. È possibile che gli effetti antiossidanti del vino (specialmente rosso) in combinazione con gli antiossidanti alimentari della Dieta Mediterranea abbiano un'azione sinergica che riduce la comparsa di FA almeno nella popolazione mediterranea valutata. Gli effetti benefici potrebbero essere legati ad uno specifico polifenolo chimico con azione protettiva trovato nel vino rosso (46, 47) ma soprattutto

alla sinergia tra i diversi alimenti introdotti.

Recentemente è stata riportata un'associazione tra Dieta Mediterranea e la variabilità della frequenza cardiaca (48). L'ipotesi è che le diverse componenti tipiche della Dieta Mediterranea, tra cui i generi alimentari, i nutrienti, le reazioni biochimiche legate all'alimentazione che coinvolgono la produzione di energia e il metabolismo dei nutrienti, possano influenzare la variabilità della frequenza cardiaca attraverso la modulazione dell'attività simpatica e parasimpatica e centrale di termoregolazione. Lo stesso meccanismo è stato invocato per spiegare l'azione della caffeina sullo sviluppo di aritmie.

Caffè, caffeina, alcool e fibrillazione atriale

Gli studi di valutazione dell'associazione tra caffè, caffeina e FA hanno prodotto risultati conflittuali attribuibili sia alle differenze nelle popolazioni prese in esame, sia alle differenze nella modalità di assunzione di caffè e caffeina sia alla metodologia di raccolta delle informazioni (49-51).

La caffeina è un alcaloide che è presente naturalmente nei chicchi di caffè (52). Ma, la caffeina è anche presente in un ampio numero di alimenti consumati in tutto il

mondo oltre al caffè, ad esempio il tè, le bevande al cacao, tavolette e snack al cioccolato e bevande analcoliche come la Cola e gli Energy drinks. L'effetto clinico dell'assunzione di caffeina da caffè, tè, e/o soda sulla FA non è chiaro. Gli studi di valutazione degli effetti acuti della caffeina sulla frequenza cardiaca hanno ottenuto risultati contrastanti. Una diminuzione significativa della frequenza cardiaca è stata osservata dopo ingestione acuta di 100 o 200 mg di caffeina, nei soggetti consumatori non-abituale di caffè (53), mentre tale fenomeno non si osservava nei soggetti consumatori abituali probabilmente per l'effetto di tachifilassi rapida della caffeina (54). Questi risultati hanno sottolineato la diversa risposta nei consumatori abituali e non, come già precedentemente osservato nei pazienti ipertesi. Risultati diversi sono stati riportati da altri ricercatori nel valutare gli effetti di un'eccessiva ingestione di caffeina sulla variabilità della frequenza cardiaca (55, 56). Nei volontari sani l'assunzione acuta di caffeina (fonte: caffè solubile) non ha provocato aritmie sopraventricolari (57). Interessante l'osservazione che gli effetti fisiologici della caffeina differiscono nell'uomo e nella donna, d'altro canto gli studi di valutazione sull'intake di caffè e caffeina presentano metodologie assai differenti, sufficienti per spiegare i ri-

sultati diversi riportati in letteratura. Primo fra tutti la confusione che si crea identificando la caffeina con il caffè. Il caffè è solo una delle modalità di assunzione di caffeina ed è una bevanda complessa che contiene diverse centinaia di componenti compresi gli antiossidanti. Molti pazienti con FA parossistica indicano l'aumento dell'assunzione di caffè come un fattore scatenante l'aritmia (58). In uno studio caso-controllo si è visto che l'alto consumo di caffè (> 3 tazze al giorno) è associato ad un rischio significativamente maggiore di sviluppare un episodio acuto di FA (59). Ancora più rilevante l'osservazione che i pazienti non abituali consumatori andavano incontro a cardioversione spontanea in percentuale maggiore rispetto ai consumatori abituali di caffè ipotizzando un'azione di trigger della caffeina contenuta nel caffè nei soggetti non esposti. La caffeina può indurre FA con conseguente stimolazione neuro-ormonale e attivazione simpatica e gli effetti potrebbero essere più evidenti nei non bevitori di caffè (60, 61). A sostegno di tale ipotesi è stato analizzato il ruolo dello stress acuto nel cambiamento temporaneo dello stile di vita ed il rapporto tra consumo di caffè e stress acuto rilevando che lo stress acuto si associa ad un aumento del consumo di caffè in quasi tutti i soggetti, sia

consumatori abituali che non (62). Per quanto riguarda l'assunzione abituale, lo studio Framingham e lo studio danese già citati non hanno mostrato alcuna associazione tra l'assunzione giornaliera di caffeina e l'incidenza di FA (50, 63). Allo stesso modo nello studio Women Health, il consumo di caffeina non è stato associato ad un aumentato rischio di incidenza di FA nelle donne di mezza età inizialmente sane (64). Al contrario, altri studi hanno dimostrato che il consumo moderato di caffè (1-4 tazze di caffè/die) può contribuire al rischio di FA (65). Nel soggetto iperteso il discorso appare ancora più complesso, l'elevato intake di caffeina si associa ad una minor probabilità di cardioversione spontanea nei soggetti con ipertensione arteriosa che di per sé presentano delle alterazioni strutturali del ventricolo e degli atri (66). È possibile che gli effetti della caffeina varino nei consumatori abituali rispetto ai non-abituale e che ciò dipenda anche dalla dose, dalle modalità di preparazione e dalle modalità di assunzione, ad esempio in relazione ai pasti. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il rapporto tra caffeina e rischio di FA ricorrente in individui sani e pazienti con una predisposizione per la FA. Un'interessante analisi è stata condotta sull'associazione tra i fattori modificabili, come il consumo di caffè, fumo di

sigarette, consumo di alcool, attività fisica e la durata dell'intervallo QT registrato dall'Elettrocardiogramma (66).

Nella popolazione generale americana, gli autori non hanno trovato un'associazione tra intervallo QT e consumo di caffè o tè, fumo di sigarette, attività fisica o consumo totale di alcool, sebbene un aumento dell'intervallo QT sia stato riscontrato nei bevitori occasionali di alcool in particolare negli uomini.

Diversi studi hanno identificato anomalie dell'elettrocardiogramma nei soggetti bevitori sani o negli alcolisti cronici ed in particolare la presenza di un prolungamento dell'intervallo QT. Tra le cause di modificazioni dell'intervallo QT nell'alcolismo cronico occorre ricordare: lo scompenso elettrolitico, l'aumento del tono simpatico e la secrezione di catecolamine, così come l'infiltrazione cellulare cardiaca, l'ipertrofia e la fibrosi (67, 68). Esperimenti elettromeccanici suggeriscono anche una concentrazione effetto-dipendente dell'alcool sulla durata del potenziale d'azione, con una diminuzione della durata di ripolarizzazione a concentrazioni molto alte di alcool ma senza alcun effetto a basse concentrazioni (69).

Perciò gli effetti pro-aritmici dell'etanolo sono controversi e fortemente dipendenti dalla quantità di alcool consumata e dalle caratteristiche dei bevitori. Il consumo ec-

cessivo di alcool fa aumentare il rischio di incidenti stradali, ictus, cardiomiopatia, dis-aritmia cardiaca e morte cardiaca (70). Il consumo acuto di alcool nei bevitori occasionali è stato correlato alla FA (71), mentre il consumo moderato di alcool non risulta essere associato ad un aumento del rischio di morte improvvisa cardiaca (72). Il consumo moderato di alcool può rappresentare un fattore di rischio per alcune malattie cardiovascolari, ma l'associazione con le aritmie è meno dimostrata. Dati epidemiologici sugli effetti a lungo termine dell'assunzione di alcool non portano a conclusioni certe. I dati del Cardiovascular Health Study non hanno dimostrato effetti diretti dell'alcool sulla FA (73), tuttavia in un'analisi recente dello Studio Framingham il consumo moderato di alcool era significativamente associato con un aumento del rischio di FA negli uomini (74).

L'associazione con il consumo di più di 2 bevande/die (equivalenti a 25g di alcool/die) e rischio di FA è stato riscontrato anche nelle donne (75). Recentemente, è stato ipotizzato che non solo l'assunzione episodica di elevate quantità di alcool ma anche il consumo abituale di alcool sia associato ad un aumentato rischio di FA (75). L'aritmogenicità derivante dall'esposizione cronica all'alcool può essere la conseguenza di una cardiomiopatia alcolica, dell'aumentato stress ossi-

dativo, dell'attivazione neuroormonale e dell'alterata omeostasi del calcio.

Una recente meta-analisi che ha preso in considerazione 14 studi, valutando la relazione tra FA e alcool, ha concluso che i bevitori abituali di alcool sono esposti al rischio di sviluppare FA, sebbene tale dato non emerga in modo uniforme (76).

La relazione tra consumo giornaliero di alcool e rischio di FA è stato spiegato da un modello dose-risposta, suggerendo che il non consumo di alcool è il fattore più favorevole per evitare la FA rispetto ad un consumo moderato. Similmente, gli effetti benefici derivanti dal consumo di alcool sono controversi e fortemente dipendenti dalla dose e dalle modalità di consumazione (77).

Nell'analisi di 9 campioni rappresentativi della popolazione americana, comprendendo più di 10.000 morti cardiovascolari, il consumo leggero e moderato di alcool è stato associato con una bassa mortalità cardiovascolare, mentre non ci sono stati casi di consumatori abituali di alcool (78). L'entità del rischio per la mortalità per malattie coronariche è stato più forte fra i bianchi non ispanici. Questi dati sono in disaccordo con i precedenti studi epidemiologici che avevano trovato una più bassa incidenza per CVD nei bevitori moderati (79, 80). La maggior parte degli

studi riportano curve a forma di J, per cui i bevitori moderati e i bevitori leggeri hanno un minor rischio di eventi CV rispetto ai bevitori pesanti che sono a più alto rischio (81-83). Una recente meta-analisi di 12.819 pazienti con malattie cardiovascolari ha dimostrato che un consumo di alcool tra il basso ed il moderato (da 5 a 25 g /die) è significativamente associato con una minore incidenza di mortalità per malattia cardiovascolare e mortalità totale (83). I meccanismi che sostengono l'effetto anti-aterosclerotico del consumo moderato di alcool includono la regolazione dei lipidi e della fibrinolisi, la diminuita aggregazione piastrinica ed i fattori della coagulazione, gli effetti benefici sulla funzione endoteliale e sull'infiammazione e l'insulino-resistenza (84). Abituamente nei Paesi del Mediterraneo l'alcool (prevalentemente vino) viene consumato durante i pasti e diversi Autori suggeriscono un'azione positiva da attribuirsi sia agli antiossidanti contenuti nel vino sia ad un effetto di modulazione di altri componenti nutritivi nello stomaco (85, 86).

Attività fisica e fibrillazione atriale

L'attività fisica è parte integrante di uno stile di vita sano. Gli effetti

di una sana attività fisica sul sistema cardiovascolare sono stati ben noti. L'esercizio regolare agisce direttamente e positivamente sulla fisiologia cardiaca (es. aumenta l'apporto di ossigeno nel miocardio e migliora la contrattilità miocardica), sia nella popolazione generale che nei pazienti con malattie cardiovascolari.

Nonostante gli evidenti benefici derivanti da uno stile di vita attivo, numerosi studi osservazionali hanno sollevato questioni riguardo all'esercizio fisico intenso, che può essere associato con un aumento del rischio di aritmia cardiaca. Studi precedenti hanno dimostrato che praticare a lungo termine sport di resistenza può aumentare il rischio di sviluppare FA (87-89). Analogamente un'associazione tra attività fisica lavorativa e FA è stata riscontrata in una coorte di pazienti con FA Lone (90). Tale associazione era presente sia per attività fisica moderata che intensa. Un ampio studio prospettico di coorte su uomini apparentemente sani, ha riportato un'associazione complessa tra esercizio e sviluppo di FA. Nello specifico, la frequenza di un esercizio intenso era associata con un aumento del rischio di sviluppare FA in uomini giovani ed in coloro che fanno jogging. Questo rischio diminuisce con l'aumentare dell'età ed è in parte compensato dagli effetti benefici dell'esercizio fisico su altri fattori

di rischio di FA (91). I meccanismi attraverso i quali l'esercizio fisico costante potrebbe influenzare il rischio di FA sono diversi: un aumento dell'atrio sinistro, la comparsa di ipertrofia ventricolare sinistra e di dilatazione ventricolare sinistra, ed un aumento del tono parasimpatico (92, 93).

L'esercizio a lungo termine induce importanti cambiamenti emodinamici e altera le funzioni elettriche del cuore, con effetti specifici dipendenti dal tipo di sport e dall'intensità dello stesso, effetti che sono maggiormente evidenti negli atleti. L'adattamento cardiaco in soggetti altamente allenati include una dilatazione atriale sinistra ed un fenomeno di rimodellamento funzionale, fibrosi e rimodellamento delle gap junctions che può creare il substrato per la FA. Uno studio recente su animali ha confermato la comparsa di fibrosi cardiaca che associata a cambiamenti nella funzione ventricolare aumenta l'inducibilità all'aritmia dopo esercizio fisico intenso a lungo termine (94).

Tuttavia il fatto che l'attività fisica sia un fattore di rischio per la FA non mette in discussione l'importanza dell'esercizio per la prevenzione dell'obesità e della malattia coronarica. Suggestisce solo che i benefici ottenuti dall'attività fisica, se questa è intensa e prolungata vengono superati da un aumento del rischio di FA.

Commenti e prospettive

Nonostante i grandi progressi nell'ambito della prevenzione dell'obesità e delle malattie cardiovascolari ottenuti negli ultimi anni per opera di campagne di prevenzione a livello della popolazione, i guadagni degli ultimi anni rischiano di essere messi in ombra dal volume delle malattie cardiovascolari che deriveranno da fattori di rischio non trattati. Un esempio di Approccio positivo viene dal documento 2010 Dietary Guidelines for Americans, che consiglia il bilanciamento delle calorie, la riduzione di sale e la diminuzione di assunzione di colesterolo. Uno stile di vita non sano influenza lo sviluppo di aritmie ed è fortemente legato allo sviluppo di FA. I dati controversi derivanti dagli studi clinici sono dovuti principalmente ai criteri di selezione della casistica e sono influenzati dalla difficoltà di ottenere informazioni attendibili sull'assunzione di cibo e in particolare sul consumo di alcool. Lo stile di vita sano si associa ad una riduzione di eventi cardiovascolari anche attraverso il controllo del peso e dell'adiposità viscerale.

L'effetto benefico sulla FA è legato alla riduzione di malattia cardiaca strutturale, alla riduzione di aterosclerosi e di disfunzione atriale e ventricolare.

Bibliografia

1. Kannel WB, Benjamin EJ. Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17.
2. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-6.
5. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84.
6. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-9.
7. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
8. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-78.
9. Kozlowski D, Budrejko S, Lip GY, et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010; 96: 498-503.
10. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113
11. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease: an evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1379-87.
12. Mattioli AV. Effects of caffeine and coffee consumption on cardiovascular disease and risk factors. *Future Cardiology* 2007; 3: 203-12.
13. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1328-35.
14. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n23 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5-17.
15. St. Jeor ST, Howard BV, Prewitt TE et al., for the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1869-74.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-21.
17. Zarraga IGE, Schwarz ER. Impact of Dietary Patterns and Interventions on Cardiovascular Health. *Circulation* 2006; 114: 961-73.
18. Merkin MS, Shefer A, Berry EM, et al. Fat-free diet and myocardial excitability, refractoriness and ventricular fibrillation. *Arch Int Physiol Biochim* 1987; 95: 243-54.

19. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005; 118: 489-95.
20. De Las Fuentes L, Waggoner AD, Mohammed BS, et al. Effect of Moderate Diet-Induced Weight Loss and Weight Regain on Cardiovascular Structure and Function. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2376-81.
21. Haïssaguerre M, Wright M, Hocini M, Jaïs P. The Substrate Maintaining Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008; 1: 2-5.
22. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 225-36.
23. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-7.
24. Guglin M, Maradia K, Chen R, Curtis AB. Relation of obesity to recurrence rate and burden of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 579-82.
25. Sofi F, Cesari F, Abbate R; et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1344.
26. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2461-8.
27. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
28. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. for the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229-41.
29. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 163-73.
30. Dai J, Miller AH, Bremner JD, et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with circulating interleukin-6 among middle-aged men: a twin study. *Circulation* 2008; 117: 169-75.
31. Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 694-9.
32. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004; 45:441-5.
33. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4.
34. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, et al. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 328-35.
35. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 761-70.
36. Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, et al. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Spain cohort. *Br J Nutr* 2008; 100: 188-96.
37. Dedoussis GV, Kanoni S, Mariani E, et al. Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 990-6.
38. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
39. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
40. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al. SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 2613-9.
41. Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
42. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884-91.
43. Nodari S, Metra M, Milesi G, et al. The role of n-3 PUFAs in preventing the arrhythmic risk in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23: 5-15.
44. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 33-50.
45. Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, et al. Intakes of Antioxidants in Coffee, Wine, and Vegetables Are Correlated with Plasma Carotenoids in Humans. *J Nutr* 2004; 134: 562-7.

46. Mattioli AV, Miloro C, Pennella S, et al. Adherence to Mediterranean Diet and Intake of Antioxidants Influence Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* in press.
47. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007; 28: 1683-93.
48. Dai J, Lampert R, Wilson PW, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with improved cardiac autonomic function among middle-aged men. A Twin Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.905810
49. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
50. Frost L, Vestergaard P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 578-82.
51. Mattioli AV, Farinetti A, Miloro C, et al. Influence of coffee and caffeine consumption on atrial fibrillation in hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* Epub ahead of print 16 February 2010).
52. Mattioli AV Coffee and caffeine effects on hypertension. *Current Hypertension Review* 2007; 3: 250-4.
53. Sondermeijer HP, van Marle AGJ, Kamen P, Krum H. Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am J Cardiol* 2002; 90: 906-90.
54. Rauh R, Burkert M, Siepmann M, Mueck-Weymann M. Acute effects of caffeine on heart rate variability in habitual caffeine consumers. *Clin Physiol Funct Inaging* 2006; 26: 163-6.
55. Yeragani VK, Krishnan S, Engels HJ, Gretebeck R. Effects of caffeine on linear and nonlinear measures of heart rate variability before and after exercise. *Depress Anxiety* 2005; 21: 130-4.
56. Bonnett M, Tancer M, Uhde T, Yeragani VK. Effects of caffeine on heart rate and QT variability during sleep. *Depress Anxiety* 2005; 22: 150-55.
57. Newcombe PF, Renton KW, Rautaharju PM, et al. High-dose caffeine and cardiac rate and rhythm in normal subjects. *Chest* 1988; 94: 90-4.
58. Hansson A, Madsen-Hardig B, Olsson SB. Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. *BMC Cardiovasc Disord* 2004; 4: 13.
59. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, et al. Effect of coffee consumption, lifestyle and acute life stress in the development of acute lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 794-8.
60. Lin CI, Vassalle M. Role of calcium in the inotropic effects of caffeine in cardiac Purkinje fibers. *Int J Cardiol* 1983; 3: 421-34.
61. Strubelt O, Diederich KW. Experimental treatment of the acute cardiovascular toxicity of caffeine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 29-33.
62. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace* 2005; 7: 211-20.
63. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, et al. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 261-6.
64. Conen D, Chiuve SE, Everett BM, et al. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 509-14.
65. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med* 2001; 250: 382-9.
66. Zhang Y, Post WS, Dalal D, et al. Coffee, Alcohol, Smoking, Physical Activity and QT Interval Duration: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2011; 28: e17584.
67. Fankushen D, Raskin D, Dimich A, Wallach S. The Significance of Hypomagnesemia in Alcoholic Patients. *Am J Med* 1964; 37: 802-12.
68. Schenk EA, Cohen J. The heart in chronic alcoholism. Clinical and pathologic findings. *Pathol Microbiol* 1970; 35: 96-104.
69. Tsai CS, Loh SH, et al. Effects of alcohol on intracellular pH regulators and electromechanical parameters in human myocardium. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1787-95.
70. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-14.
71. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, et al. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-62.
72. Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J* 1992; 68: 443-8.
73. Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 2007; 153: 260-6.
74. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 710-3.
75. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, et al. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. *JAMA* 2008; 300: 2489.
76. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 427-36.

77. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health. The Razor-Sharp Double-Edged Sword. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1009-14.
78. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol Consumption and Cardiovascular Mortality Among U.S. Adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1328-35.
79. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-44.
80. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996; 312: 731-6.
81. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagneri V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437-45.
82. White IR, Altmann DR, Nanchahal K. Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages. *BMJ* 2002; 325: 191.
83. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Alcohol Consumption and Mortality in Patients With Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1333-47.
84. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004; 175: 117-23.
85. Gorelik S, Ligumsky M, Kohen R, Kanner J. The stomach as a "bioreactor": when red meat meets red wine. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 5002-7.
86. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b2337.
87. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long lasting sport practice and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 477-82.
88. Elosua R, Arquer A, Mont L, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006; 108: 332-7.
89. 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: 1784-5.
90. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008; 618-23.
91. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 1572-7.
92. Pellicia A, Maron B, Di Paolo F, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 690-6.
93. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS, et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J* 2006; 27: 1079-84.
94. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011; 123: 13-22.