



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Profilo cardiometabolico, alimentazione ed attività
fisica nei pazienti con fibrillazione atriale**

**Cardiometabolic profile, diet and physical activity in
atrial fibrillation patients**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Michela Casella

Tesi di Laurea di:

Moriconi Gianluca

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Antonio Dello Russo

A.A. 2025/2026

INDICE

ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	5
FIBRILLAZIONE ATRIALE	5
DEFINIZIONE	5
EPIDEMIOLOGIA	6
FATTORI DI RISCHIO.....	7
FISIOPATOLOGIA.....	16
CLASSIFICAZIONE	20
CLINICA.....	22
DIAGNOSI	24
TERAPIA	26
C- Gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio	27
A-Prevenire gli ictus e gli eventi tromboembolici.....	28
R- Migliorare i sintomi con il controllo della frequenza e del ritmo	31
E- Valutazione e rivalutazione dinamica	35
PROFILO CARDIOMETABOLICO : DETERMINANTI E STRUMENTI DI ANALISI.....	36
ATTIVITA' FISICA E METS	36
ALIMENTAZIONE E DIETA MEDITERRANEA	39
GRASSO VISCERALE E DISTRIBUZIONE CORPOREA SEGMENTARIA	43
GRASSO EPICARDICO	45
BMI	46
TYG E TYG-BMI	47
METS-IR.....	49
NHR	50
NLR e PLR	51
SCOPO DELLO STUDIO	52
MATERIALI E METODI.....	53
Analisi statistiche	54
RISULTATI	55
Limiti	59
CONCLUSIONI.....	59
BIBLIOGRAFIA	60

ABSTRACT

La fibrillazione atriale (FA) è frequentemente associata a fattori di rischio cardiometabolici e comportamentali potenzialmente modificabili; tuttavia, il contributo di composizione corporea, alimentazione e attività fisica nel distinguere i fenotipi parossistico e persistente rimane di interesse clinico per la stratificazione pre-procedurale.

Obiettivo: valutare il profilo cardiometabolico, l'aderenza alla dieta mediterranea e il livello di attività fisica in pazienti con FA, identificando eventuali determinanti associati al fenotipo di FA persistente.

Metodi: studio prospettico osservazionale monocentrico condotto presso la Clinica di Cardiologia e Aritmologia dell'AOU delle Marche (ottobre 2025–maggio 2026). Sono stati arruolati 71 pazienti con FA (50 parossistica; 21 persistente). La composizione corporea è stata valutata il giorno precedente allo studio elettrofisiologico/ablazione tramite bioimpedenziometria (Tanita BC-545N). Sono stati raccolti parametri laboratoristici e calcolati indici cardiometabolici (TyG index, METS-IR, NHR). L'aderenza alla dieta mediterranea è stata stimata con questionario MEDI-LITE e l'attività fisica con IPAQ. I confronti tra gruppi sono stati effettuati mediante t-test di Welch, regressione logistica univariata e multivariata, analisi ROC.

Risultati: l'età era maggiore nel gruppo con FA persistente rispetto al gruppo parossistico ($66\pm 9,1$ vs 58 ± 19 anni; $p=0,0184$). Non si osservavano differenze significative per BMI ($27\pm 3,8$ complessivo; $p=ns$), profilo lipidico, funzione renale, glicemia né per TyG, METS-IR e NHR (tutti $p=ns$). La conta piastrinica era più elevata nella FA persistente (250 ± 32 vs $216\pm 52 \times 10^3/\text{mm}^3$; $p=0,0014$). La bioimpedenziometria evidenziava una maggiore adiposità nella FA persistente: massa grassa % ($31\pm 9,9$ vs $24\pm 8,7$; $p=0,0104$) e grasso viscerale (31 ± 12 vs $24\pm 8,6$; $p=0,0359$), con minore acqua corporea totale ($50\pm 7,6$ vs $55\pm 6,3$; $p=0,0222$). L'aderenza alla dieta mediterranea non differiva tra i gruppi (MEDI-LITE $10\pm 2,9$ vs $9,8\pm 2,8$; $p=ns$). I minuti di cammino risultavano inferiori nella FA persistente (61 ± 41 vs 110 ± 114 ; $p=0,0467$), senza differenze per attività moderata/intensa. All'analisi univariata la massa grassa % era associata a FA persistente (OR 1,07; IC95% 1,01–1,14; $p=0,023$) e rimaneva indipendentemente associata nel modello aggiustato per BMI e MEDI-LITE (OR 1,08; IC95% 1,01–1,16; $p=0,020$). La massa grassa % mostrava la migliore capacità discriminativa per FA persistente rispetto a BMI e grasso viscerale (AUC 0,686 vs 0,601 e 0,604).

Conclusioni: nei pazienti arruolati, la FA persistente si associa a un profilo di composizione corporea sfavorevole, mentre BMI, aderenza alla dieta mediterranea e indici cardiometabolici non differiscono significativamente tra fenotipi. La percentuale di massa grassa emerge come principale determinante indipendente del fenotipo persistente, suggerendo che la valutazione della composizione corporea mediante bioimpedenziometria possa offrire informazioni aggiuntive rispetto al BMI nella caratterizzazione clinica dei pazienti con FA

INTRODUZIONE

FIBRILLAZIONE ATRIALE

DEFINIZIONE

La Fibrillazione Atriale (FA) è una tachiaritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività elettrica atriale rapida (350-600 bpm) caotica e irregolare, risultato di una depolarizzazione scoordinata del miocardio atriale, associata a compromissione della funzione meccanica atriale, con conseguente irregolare conduzione atrioventricolare.

La FA si caratterizza per un quadro tipico all'elettrocardiogramma di superficie, con l'evidenza di:

-attività atriale irregolare con assenza di onde P. Queste possono essere sostituite da onde F (oscillazioni rapide di bassa ampiezza rispetto alla linea isoelettrica, illustrate nella figura 1), che si differenziano dalle onde di flutter per la distribuzione temporale variabile, non costante.

-attivazione anomala dei ventricoli con intervalli RR irregolari, in assenza di blocco atrioventricolare.¹



Figura 1: tracciato ECG che pone in evidenza le differenze tra un tracciato di fibrillazione atriale (superiore) e un tracciato con ritmo sinusale (inferiore)

EPIDEMIOLOGIA

La FA rappresenta l'aritmia sostenuta più diffusa al mondo, si presenta infatti con una prevalenza globale stimata nel 2019 di 59.7 milioni di persone.

La prevalenza lifetime stimata nei soggetti più anziani è considerata circa 1:3, con un numero di casi che tende a raddoppiare ad ogni decennio d'età aggiuntiva e con tassi di incidenza standardizzati per età più elevati negli uomini rispetto alle donne.¹

Nel contesto dell'analisi del Global Burden Disease 2021, la fibrillazione atriale viene inquadrata come una delle aritmie croniche che contribuiscono in maniera crescente alla quota globale di patologie cardiovascolari, con una incidenza di 4,48 milioni di nuovi casi annui, una mortalità di 0,34 milioni/anno e 8,36 milioni di DALYs (disability adjusted life years) attribuibili alla fibrillazione e al flutter atriale.¹¹

Inoltre nonostante i tassi di prevalenza e incidenza standardizzati per età si siano mantenuti costanti nel tempo, si è osservato un aumento della prevalenza complessiva.² Tale aumento è da attribuire alla diffusione dei fattori di rischio, alla maggiore consapevolezza della patologia nella popolazione e alla maggiore efficacia della capacità di rilevamento medico, con indagini diagnostiche più accurate.³

Attualmente, la fibrillazione atriale è una “epidemia in crescita”, diventando una priorità della sanità pubblica per frequenza e impatto clinico, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione, della maggior sopravvivenza dei pazienti affetti da altre patologie cardiovascolari e della maggior prevalenza dei fattori di rischio cardiometabolici. Oltre alla semplice prevalenza dell'aritmia, il peso della patologia va considerato in relazione al suo ruolo come importante determinante di eventi avversi maggiori, soprattutto ictus tromboembolico e scompenso cardiaco, fino alla mortalità.⁴

FATTORI DI RISCHIO

In letteratura vengono descritti dei fattori di rischio per lo sviluppo della fibrillazione che possono essere inquadrati come fattori non modificabili o modificabili, come indicato in tabella 1.

Non modificabili	Modificabili
Genetica	Ipertensione arteriosa sistemica
Etnia	Patologia coronarica
Età	Valvulopatie
	Scompenso cardiaco
	Insufficienza renale cronica
	Ipertiroidismo
	Diabete Mellito
	Obesità
	Inattività

Tabella 1

La presenza di varianti poligeniche può contribuire al rischio individuale.

Nel report dell'American Heart Association del 2019 svolto su popolazioni europee, sono stati individuati loci genici che possono spiegare fino al 42% dell'ereditabilità della FA, a supporto dell'ipotesi per cui sono presenti diverse regioni genomiche che contribuiscono allo sviluppo dell'aritmia⁶.

Un'ulteriore evidenza del ruolo della genetica come fattore di rischio non modificabile, deriva dalla meta-analisi di Roselli et al. su più di 180000 pazienti con FA, nei quali sono stati identificati 139 loci contenenti geni associati a pathway molecolari coinvolti nello sviluppo, nell'omeostasi, nella contrattilità e nella comunicazione intercellulare dei miocardiociti atriali, le cui mutazioni possono essere compatibili con l'eziologia della FA.⁷

Questi studi permettono lo sviluppo di polygenic risk scores, che potrebbero risultare efficaci nella stratificazione del rischio per individuare pazienti ad alto rischio da candidare a programmi di prevenzione o screening. La componente genetica nella FA non

è relativa a pochi geni maggiori, ma a una molteplicità di fattori regolatori e strutturali, che poi interagendo con gli altri fattori di rischio determinano il substrato patologico.

Gli studi principali descrivono principalmente due meccanismi⁸:

- 1) Downregulation dell'espressione della connexin-40, proteina strutturale componente delle gap junction, con conseguente rallentamento della conduzione atriale e predisposizione a circuiti di rientro; aumento di funzione della SERCA o SR Ca²⁺ ATPasi, pompa transmembrana del calcio sul reticolo sarcoplasmatico (SR) del calcio, attraverso la fosforilazione del fosfolambano (riducendone l'effetto inibente sul SERCA), determinando aumento del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico e favorendo dunque l'insorgenza di DADs (delayed after-depolarizations), trigger rilevanti per l'innescamento della FA.
- 2) iperattività del sistema RAAS che promuove vasocostrizione, fibrosi atriale e riduzione della refrattarietà atriale.

La rilevanza della componente familiare-ereditaria emerge anche dagli studi sui pazienti affetti da cardiomiopatie, in cui la fibrillazione atriale non va intesa come una concomitante patologia acquisita, ma come possibile marker di patologia a substrato ereditario. Infatti, la predisposizione genetica nelle cardiomiopatie è rilevante nel modularne la penetranza, il fenotipo e il rischio aritmico, compresa il manifestarsi della FA⁹. Questa componente emerge in particolare nelle forme di FA a esordio precoce: nel 16,8% dei pazienti con FA con meno di 30 anni, si è individuata una predominanza dei geni alla base delle cardiomiopatie. Ne deriva che la FA precoce può rappresentare un evento sentinella di una cardiomiopatia non ancora fenotipicamente visibile¹⁰

Un altro fattore di rischio non modificabile è l'etnia:

la popolazione caucasica risulta quella più a rischio per lo sviluppo della fibrillazione atriale e tale relazione non può essere spiegata semplicemente con una diversa diffusione di fattori di rischio. Infatti, considerando le quattro etnie principali, rispetto ai caucasici, le popolazioni afroamericane, ispaniche e asiatiche presentano rischio di FA significativamente più basso nelle analisi corrette per altre variabili, su tutte le comorbilità cardiovascolari e fattori sociodemografici.¹²

La prevalenza di FA aumenta gradualmente con il progredire dell'età in differenti gruppi etnici, con una differenza nel tasso d'insorgenza tra diversi range d'età (65-74 vs 75-84 anni) statisticamente significativa¹³:

-nell'etnia asiatica il tasso è 3.4 nell'intervallo 65-74, mentre 8.6 nella fascia 75-84

-nell'etnia africana 4.9 (65-74) vs 10.6 (75-84)

-nell'etnia ispanica 7.3 (65-74) vs 9.4 (75-84)

-nell'etnia caucasica 13.4 (65-74) vs 19.6 (75-84)

Quindi pur rimarcando il ruolo dell'etnia caucasica come fattore predisponente, emerge come pur a fronte di differenze etniche, ci sia un incremento della prevalenza con l'invecchiamento.

Dunque l'invecchiamento, inevitabile, risulta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di questa frequente aritmia.

Nel Framingham Heart Study (FHS)¹⁴, si evidenzia come l'età sia il determinante più forte dell'insorgenza di FA rispetto agli altri fattori di rischio tradizionali. In particolare, nel periodo 1998-2007, è emerso come i soggetti sessantenni, settantenni ed ottantenni avessero un rischio di sviluppare FA rispettivamente di 4.98, 7.35 e 9.33 volte superiore rispetto alla classe di riferimento cinquantenne.

Sempre nel FHS si evidenzia come nelle popolazioni nordamericane ed europee, l'incidenza di FA, aggiustata per età, sia maggiore nel sesso maschile: 3.8 negli uomini e 1.6 nelle donne per ogni 1000 persone-anno.

Considerando la popolazione di età >65 anni, la prevalenza è risultata di 10.3% negli uomini e 7.4% nelle donne⁸

Anche in questo contesto, l'andamento resta tale normalizzando i risultati rispetto ad altre variabili confondenti:

-la maggior prevalenza di FA negli uomini è osservata a livello globale, sia nei paesi industrializzati che in quelli a medio-basso reddito¹⁵

-valutando il rischio di sviluppare la FA nel corso dell'intera vita, questo risulta differente nei due sessi: per gli uomini è di 23.8% mentre nelle donne si riduce al 22.2%¹⁶

Tra i fattori di rischio modificabili è possibile inquadrare l'ipertensione arteriosa. Tale relazione è osservabile sia nei pazienti francamente ipertesi sia nei soggetti con valori pressori nel range "normale-alto", quindi va considerata come fattore eziologico e non semplicemente come comorbidità.¹⁷

Tramite studi di randomizzazione mendeliana (in cui viene ridotta al minimo l'interferenza di fattori esterni confondenti basandosi su varianti genetiche associate a un'esposizione modificabile) è stato dimostrato come un incremento della pressione arteriosa sistolica di 10 mm Hg geneticamente predetto aumenta il rischio di sviluppare questa aritmia di circa il 19%.¹⁸

Nelle recenti linee guida⁸, nello score di rischio del modello CHARGE-AF, viene evidenziato il ruolo della pressione arteriosa sistolica. Un incremento dei valori di 20 mm Hg correla con il rischio di sviluppare FA con un HR di 1.22, ovvero un rischio relativo di FA di quasi un 50% maggiore in un soggetto con SBP di 160 mm Hg rispetto ad uno con 120 mm Hg.

Non si può dire altrettanto della pressione diastolica, infatti nel contesto fisiopatologico è prevalentemente il postcarico a determinare la disfunzione diastolica, aumento delle pressioni di riempimento e rimodellamento atriale. Infatti non è la pressione arteriosa media a correlare direttamente con la FA incidente, quanto invece la sistolica.¹⁹

Il controllo pressorio dev'essere considerato parte integrante sia della gestione dei pazienti affetti da tale aritmia, sia nella prevenzione primaria, in quanto l'ipertensione risulta essere un fattore ampiamente associato nell'insorgenza della fibrillazione atriale.^{1,8}

Anche la coesistenza di fibrillazione atriale e patologia coronarica è una condizione estremamente frequente, sia perché sono due patologie che condividono i fattori di rischio, sia perché l'aterosclerosi alla base della CAD favorisce l'innescare dei meccanismi

fisiopatologici alla base della FA: lesioni aterosclerotiche coronariche sono individuabili nel 25-35% dei pazienti²⁰. Basandosi su marker di aterosclerosi subclinica²¹ come l'incremento dello spessore intima-media carotideo (cIMT) all'ecografia dei tronchi sovraortici e il carico coronarico di calcio (CACS) alla TC coronarica, si è visto come il legame tra aterosclerosi e aumento del rischio di fibrillazione atriale resta significativo anche in assenza di malattia coronarica clinicamente manifesta. Per il cIMT, l'HR complessivo è di 1.43 e per il CACS di 1.07.

Come evidenziato dalle recenti linee guida dell'ESC del 2024, le patologie valvolari sono tra i fattori di rischio principali per lo sviluppo della FA; le valvulopatie più frequenti sono quelle coinvolgenti la valvola mitrale e la valvola aortica. È importante ricordare che, a contribuire allo sviluppo della patologia, non sono solo le forme gravi e con corrispettivo clinico, ma anche le valvulopatie di grado lieve: sia l'insufficienza mitralica lieve che l'insufficienza aortica lieve sono associate alla FA con un HR di 1.47²².

Le linee guida ESC 2024 e ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 descrivono come lo scompenso cardiaco (Heart Failure, HF) risulta essere fortemente associato alla fibrillazione atriale incidente. In ottica di prevenzione dello scompenso, è raccomandata la gestione ottimizzata della fibrillazione atriale, in quanto fattore di rischio e comorbilità frequentemente associata. Nel documento americano del 2023 emerge come la storia di HF si associa ad un incremento del rischio di FA incidente con un HR di 2.02.

Il ruolo dello scompenso cardiaco sulla fisiopatologia di questa aritmia sopraventricolare è stato a lungo studiato e comprovato: l'insufficienza cardiaca aumenta il rischio di sviluppo di FA, e qualora presente nello stesso paziente, configura un fenotipo a prognosi peggiore. Analizzando in un periodo di tempo sufficientemente lungo soggetti con una nuova diagnosi di FA o HF, l'incidenza di FA nei soggetti con HF è di 54 per 1000 persone-anno, mentre quella di HF nei soggetti con FA è di 33 per 1000 persone-anno. In entrambi i casi, si identifica comunque un quadro di coesistenza delle patologie che causa un incremento della mortalità²³. Un ulteriore supporto proviene da uno studio svedese in cui, confrontando due coorti di popolazione (per un totale di circa 195000 persone)

differenziate per la presenza di scompenso cardiaco ma con matching per sesso ed età, si è valutata l'insorgenza di fibrillazione atriale nel corso di un follow-up mediano di 3.7 anni. È emerso come il rischio di FA incidente nei soggetti con HF è tendente al triplo del rischio in quelli senza HF.²⁴

Nelle linee guida ESC 2024, l'insufficienza renale cronica, oltre ad essere considerata un fattore robustamente associato all'insorgenza di fibrillazione atriale risulta essere un fattore indipendente associato alla FA, come dimostrato in numerosi studi. Esiste una relazione²⁵ inversamente proporzionale tra il valore della funzionalità renale in termini di filtrato (eGFR) e il rischio di innesco della FA: i pazienti con filtrato inferiore a 90 ml/min/1,72 m² presentano un rischio relativo di sviluppo di FA pari a 1.42 rispetto a valori di filtrato normale.

La presenza stessa di albuminuria, marker di danno renale, rappresenta un fattore che correla con lo sviluppo di un substrato miocardico aritmogeno. Risulta quindi una associazione indipendente e progressiva sia per il filtrato renale che per l'albuminuria. Il rischio relativo di insorgenza di FA aumenta con il diminuire della funzionalità renale: nei pazienti con insufficienza renale avanzata (15-29 ml/min/1,73 m²), in cui il filtrato viene stimato tramite l'utilizzo di cistatina c, l'insufficienza renale è stata messa in relazione con la FA incidente con un HR di 3.2.²⁶ Inoltre, le alterazioni emodinamiche indotte dalla FA possono risultare una fonte di aggravamento della funzionalità renale.

Altro fattore di rischio modificabile è l'ipertiroidismo, nella sua forma clinicamente manifesta. Questo incide in maniera estremamente negativa, aumentando il rischio di insorgenza di FA di circa 6 volte (valore si attenua nel caso della forma subclinica). In particolare, gli uomini distiroidei di età avanzata presentano il triplo del rischio di insorgenza di FA rispetto alla popolazione con eutiroidismo.²⁷

Nelle linee guida ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 sia il diabete mellito che il prediabete vengono inseriti nelle condizioni di rischio per l'insorgenza della FA. In esse si fa riferimento a una meta-analisi di studi di coorte che documenta un aumento del rischio di

FA nei soggetti con diabete secondo un RR di 1.28, rischio che si attesta ad un RR di 1.20 nei soggetti in condizione di prediabete.

Il coinvolgimento è globale e si estende a quella fetta di popolazione con un'alterata omeostasi glucidica, che presenta infatti un 34% di rischio in più rispetto ai soggetti con un corretto metabolismo glucidico.²⁸ In particolare l'incremento dei livelli glicemici dimostra una relazione dose-risposta, con un RR di 1.11 per ogni incremento di 20 mg/dl di concentrazione ematica⁸.

Il nesso causale viene rafforzato dalle evidenze per cui un peggior controllo glicemico e una maggior durata della patologia sono associate a maggior rischio di FA incidente, infatti il rischio di FA nei pazienti con DM per un periodo superiore ai 10 anni è del 64%, mentre crolla al 7% in coloro che ne sono affetti da meno di 5 anni.²⁹

Il contributo del diabete mellito nell'ambito della prevalenza e incidenza di FA nella popolazione è stato studiato confrontando pazienti con DM di tipo 2 con controlli privi della patologia, con matching per età e sesso³⁰. La prevalenza basale di FA risultava già più elevata nei diabetici (3,6% rispetto al 2,5%), poi effettuando un follow-up medio di $7,2 \pm 2,8$ anni nei soggetti privi dell'aritmia al baseline, il tasso di incidenza di FA è risultato maggiore nei pazienti con DM tipo 2 rispetto ai non diabetici (9.1 vs 6.6 per 1000 persone-anno).

Il rischio di FA incidente è presente anche nei soggetti con DM tipo 1, ma in questo contesto il ruolo è minoritario ed è correlato alle eventuali complicanze cardiorenali, tipiche della patologia, che concorrono a instaurare un quadro clinico ad alto rischio aritmico. In particolare, pazienti con DM 1 e successivo sviluppo di macroalbuminuria, riduzione del filtrato, coronaropatia, scompenso, obesità e scarso controllo glicemico (HbA1c >9,6%) risultano associati a maggior rischio di FA.³¹

L'obesità, valutata come BMI >30 kg/m², nel contesto della fibrillazione atriale ha valore sia come marker epidemiologico che come determinante patogenetico, mediante il rimodellamento cardiaco, in primis con dilatazione degli atri e disfunzione ventricolare diastolica, che supporta lo sviluppo di un substrato aritmogeno.

Basandosi sui pazienti della coorte di Framingham sottoposti a un follow-up di circa 14 anni, si è osservato un tasso di incidenza di nuova FA direttamente proporzionale all'aumento del BMI: dopo l'aggiustamento di variabili, è risultato come ogni incremento di 1 unità di BMI si associ ad un aumento del rischio di FA incidente pari al 4%.³²

L'associazione tra elevato BMI e maggior rischio di FA si esplicita in diversi contesti clinici, infatti tramite meta-analisi di studi condotti su grandi campioni, è stato dimostrato come l'obesità non correli con la sola forma di FA incidente, ma anche con le recidive post operatorie e post procedura di ablazione. Infatti, per ogni incremento di 5 unità di BMI si osserva un rischio del 20% di FA incidente, del 10% di FA post-operatoria e del 13% post ablazione.³³ È evidente quindi che è fondamentale agire a livello di questa condizione per evitare che l'obesità favorisca il rimodellamento strutturale ed elettrico alla base delle aritmie tramite accumulo di tessuto adiposo epicardico e conseguente stress ossidativo.

Per stimare il rischio di FA in un soggetto non è tuttavia sufficiente valutare il valore di BMI basale, quanto invece considerarne l'andamento temporale, considerando l'effetto cumulativo dell'esposizione dell'organismo e del tessuto cardiaco a un quantitativo eccessivo di tessuto adiposo.³⁴ Nel corso dei decenni infatti, coloro che mantengono un BMI > 30 sviluppano un rischio di FA incidente del 60%, superiore al 20% attribuita a coloro che persistono con un BMI compreso tra 25 e 29.9. Il BMI medio accumulato negli anni è quindi un predittore più forte rispetto al singolo valore di BMI attuale. Ne deriva che l'incremento ponderale ha un impatto drastico nell'aumentare la probabilità di sviluppare tale aritmia: un aumento del BMI di 5 unità comporta un rischio quasi triplicato.

La sedentarietà estrema e la scarsa attività fisica sono associate a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e aritmie.

In particolare, la sedentarietà non correla con un aumento del rischio di FA incidente in maniera lineare, ma è stato identificato un valore soglia: il rischio si fa molto più marcato quando il tempo sedentario totale supera le 10.6 ore quotidiane.³⁵ L'associazione persiste anche nei soggetti che raggiungono i livelli di attività fisica raccomandati, quindi risulta

un fattore di rischio indipendente. I meccanismi sottesi sono l'incremento della stasi emodinamica, il rimodellamento atriale e l'accumulo di grasso epicardico, oltre l'instaurarsi di uno stato proinfiammatorio sistemico.

Nello studio HUNT³⁶ si è valutato il rischio di FA in relazione all'attività fisica svolta, osservando circa 37000 individui per 20 anni. La quota di soggetti costantemente inattiva ha mostrato un rischio significativamente più elevato (HR 1.22) rispetto a quelli che svolgevano attività fisica regolarmente. È interessante come anche i soggetti precedentemente inattivi che hanno incrementato il livello di attività fisica abbiano nel tempo ridotto il rischio di FA rispetto a chi è rimasto sedentario.

Al contrario, l'esercizio fisico va integrato sia nel contesto della prevenzione primaria, in quanto promuove una riduzione della dilatazione atriale e migliora la funzione diastolica ventricolare, opponendosi quindi al rimodellamento aritmogeno, sia in quella secondaria. Nelle linee guida ESC 2024 sulla FA vengono raccomandati ufficialmente 150-300 minuti di attività fisica aerobica di intensità moderata (oppure 75-150 minuti di attività vigorosa) a settimana, acquisendo un ruolo fondamentale nel trattamento stesso.

L'attività fisica esplica un beneficio a livello dei sintomi ma soprattutto un ruolo diretto a livello della morfologia cardiaca. Infatti con esercizi ad alta intensità si induce un rimodellamento atriale inverso: si misura una significativa riduzione del volume indicizzato dell'atrio sinistro, mentre la capacità cardiorespiratoria migliora, con incremento della capacità di consumo di ossigeno. Inoltre, tende a ridursi il tempo trascorso in in FA rispetto a quello in ritmo sinusale.³⁷

Le linee guida ESC 2024 per la FA riconoscono infine le patologie immuno-mediate come condizioni associate a flogosi cronica che favoriscono l'instaurarsi del substrato di innesco della FA, quindi vanno considerate nel profilo di rischio.

Le autoimmunità più rilevanti che risultano associate attraverso uno studio longitudinale su popolazione priva di FA sono: l'artrite reumatoide (AR) con un HR di 1.39, il lupus eritematoso sistemico (LES) con un HR di 1.82, le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) di cui il morbo di Crohn con un HR di 1.23 e la RCU con un HR di 1.17, la sclerosi sistemica con HR di 2.32.³⁸

FISIOPATOLOGIA

La Fibrillazione Atriale presenta dei meccanismi fisiopatologici (elettrici, anatomici e funzionali) differenti che sono alla base dei processi di innesco, mantenimento e progressione verso forme sostenute³⁹.

L'innesco della FA è dovuto alla presenza di un substrato atriale vulnerabile, associato allo sviluppo di attività elettriche ectopiche a rapida scarica, permette la genesi di onde di micro-rientro del segnale di conduzione cardiaca.

Infatti, come dimostrato da Haissaguerre (figura n.2), a livello degli osti delle vene polmonari possono svilupparsi dei foci ectopici di impulsi ad alta frequenza, i quali interagendo con le fibre muscolari locali caratterizzate da un periodo refrattario estremamente breve, conducono all'insorgenza dell'aritmia, in particolare nella sua forma parossistica. In questa sede infatti c'è una minor durata del periodo refrattario delle fibre muscolari, che sono inoltre disposte in maniera disorganizzata, con rapidi cambiamenti di direzione⁴⁰. L'isolamento mediante l'ablazione delle vene polmonari è infatti la tecnica di più efficace contro le recidive nei pazienti con forme di FA parossistica⁴¹. Oltre alle vene polmonari, altre sedi di origine dei foci possono essere: in atrio sinistro la parete posteriore, quella anteriore e il tetto, nell'atrio destro il seno coronarico, la vena cava superiore e la cresta terminale⁴². Queste sedi sono maggiormente coinvolte nelle forme di FA persistenti.

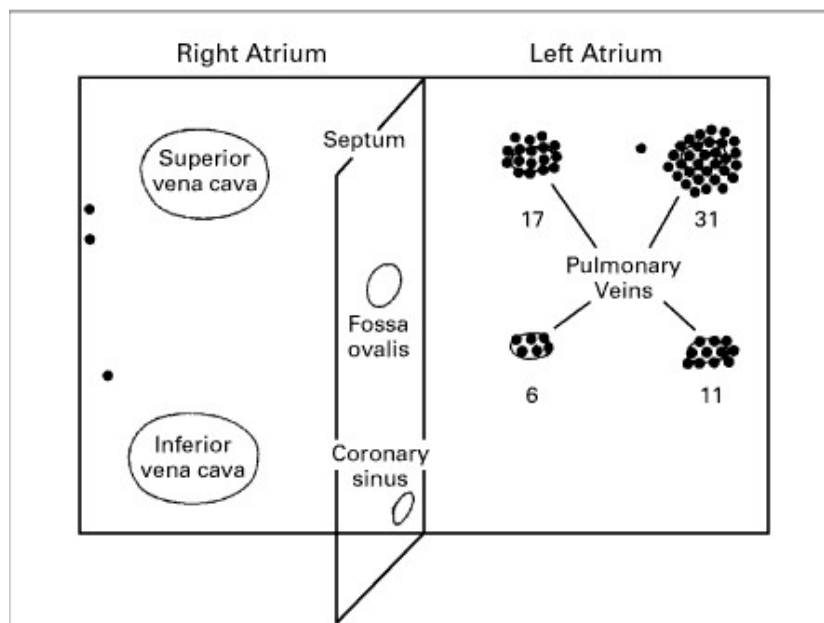


Figura n.2

Dato che l'attività elettrica ectopica è costituita da fenomeni di EAD (Early After-Depolarization), favoriti dalla ritardata ripolarizzazione dei miocardiociti, e DADs (Delayed After-Depolarizations), innescate da alterazioni ioniche citosoliche che tramite l'aumento del calcio intracellulare portano all'attivazione di correnti depolarizzanti sodiche, è importante sottolineare il ruolo del sistema nervoso autonomo. A livello dei plessi gangliari epicardici, il sistema nervoso parasimpatico favorisce la riduzione del periodo refrattario mentre quello ortosimpatico determina un incremento delle correnti entranti di calcio e l'accorciamento del potenziale d'azione. L'isolamento dei plessi gangliari tramite procedura ablativa è infatti efficace nel ridurre le recidive di FA⁴³.

Secondo le linee guida ESC 2024, sono inoltre da considerare i numerosi trigger che possono determinare, su un substrato favorevole, l'innescò della FA. I principali sono: chirurgia e procedure invasive, infezioni e quadri settici, binge drinking, assunzione di droghe, tireotossicosi, mio-pericardite, embolia polmonare e sindrome coronarica acuta.

Tale meccanismo va a integrarsi con le teorie dei rientri multipli o del "mother rotor" che evidenziano come siano necessari dei circuiti di rientro del fronte d'onda di depolarizzazione, attraverso ostacoli anatomicamente o funzionalmente non conducenti, per permettere la caotica propagazione degli stimoli alla muscolatura atriale⁴⁴.

A seguito dell'innescò, per il mantenimento e progressione dell'aritmia, sono necessarie modificazioni strutturali ed elettriche cardiache per la stabilizzazione dei meccanismi di rientro e il perdurare dell'aritmia. La storia naturale della malattia è caratterizzata da una progressione e cronicizzazione dell'aritmia: interventi tardivi di cardioversione del ritmo hanno una percentuale di successo molto minore rispetto agli approcci precoci⁴⁵.

Nell'ambito delle modificazioni elettriche emergono alterazioni ioniche che favoriscono una diminuzione del periodo refrattario e un accorciamento del potenziale d'azione ma anche alterazioni nella regolazione di pathway intracellulari.

Il ruolo predominante è ricoperto dalla riduzione della corrente del calcio attraverso il canale ICa_L ⁴⁶ e dall'aumento delle correnti di potassio nei canali IK_s e IK_1 ⁴⁷, il cui effetto combinato promuove i fenomeni di rientro. La ripolarizzazione dei cardiomiociti viene accentuata anche dall'attivazione costitutiva della IK_{Ach} ⁴⁸ in seguito alla fosforilazione di

PKC⁴⁹, conducendo ad una modificazione sostanziale del periodo di plateau del potenziale d'azione.

A livello intracellulare è importante sottolineare come ci sia un'alterazione dell'espressione delle connesine e un aumento dello stress ossidativo in funzione dell'elevata attività di CaMKIII⁵⁰.

Dal punto di vista strutturale, i processi di rimodellamento dilatativo e fibrotico vengono considerati alla base della stabilizzazione dei fenomeni di rientro tipici dell'inesco. A livello microscopico è possibile osservare apoptosi di alcuni cardiomiociti, ipertrofia compensatoria di altri e un quadro generale di stretching di parete con deposizione di tessuto fibrotico⁵¹. A livello atriale, a causa dell'esposizione duratura ai fattori di rischio principali, i mediatori come l'angiotensina 2 e il TGF1 β , inducono i miofibroblasti alla secrezione di collagene, con deposito di tessuto fibroso e alterando l'integrità dei sarcomeri. I mediatori e pathway coinvolti sono responsabili anche del rimaneggiamento cardiaco che avviene nello scompenso cardiaco, con un ruolo predominante del sistema RAAS⁵². La fibrosi tende ad accentuare l'anisotropia cardiaca tramite l'aumento della disomogeneità delle cellule atriali, rendendo il substrato atriale facilmente esposto alla FA⁵³.

Il quadro che ne deriva presenta infatti un atrio con dissociazione elettro-meccanica tra i fasci muscolari, disfunzione contrattile e progressiva alterazione morfologica atriale⁵⁴.

Le alterazioni stesse, in sinergia con le frequenti comorbilità del paziente, conducono alla progressione dell'aritmia, con lo sviluppo di quadri duraturi e sostenuti. L'evoluzione non è tuttavia certa in quanto alcune forme di FA restano parossistiche, a ulteriore dimostrazione della grande eterogeneità dei meccanismi sottostanti.

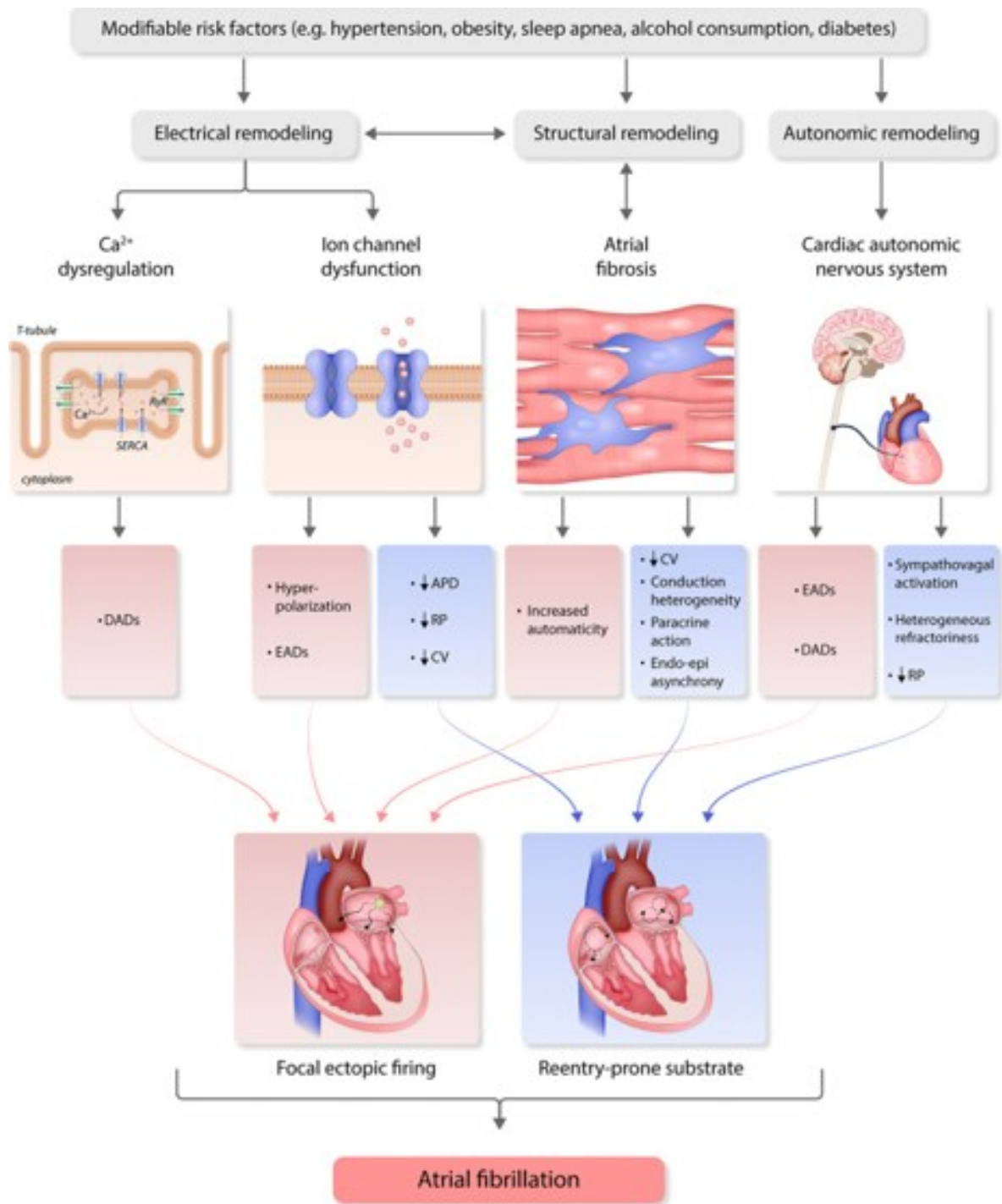


Figura n.3

CLASSIFICAZIONE

Le linee guida ESC 2024 classificano la Fibrillazione Atriale in funzione del pattern temporale in 5 categorie principali, pur evidenziando come queste non siano da interpretare come mutualmente esclusive. Alcuni pazienti possono infatti proseguire da una categoria all'altra, necessitando di una riclassificazione nel tempo.

- FA di prima diagnosi: è una categoria molto ampia in quanto rientrano in questa tutte le forme di FA non diagnosticate in precedenza, in modo indipendente dalla sintomatologia e dalla durata.

- FA parossistica: cessa in maniera spontanea entro 7 giorni dall'insorgenza o a seguito di un intervento terapeutico. Nella maggior parte dei casi, le forme parossistiche vanno incontro a risoluzione entro 48 ore⁵⁵. All'interno delle forme parossistiche, c'è una quota definita vagotonica che si manifesta nelle condizioni di riposo o sonno, al contrario una minima parte risulta adrenergica associata a sforzo fisico e ipertono simpatico.

- FA persistente: tutti gli episodi di aritmie che non vanno incontro a risoluzione spontanea entro il cut-off di 7 giorni vengono definiti tali. Tuttavia, dal punto di vista della gestione terapeutica, un importante limite temporale di insorgenza è quello delle 24 ore, per poter procedere con una cardioversione senza instaurare una terapia anticoagulante o procedere con tecniche diagnostiche avanzate (ETE) per escludere la presenza di trombi in auricola.

- FA persistente long-standing: si protrae per un tempo superiore a 1 anno, in cui una strategia di controllo del ritmo rappresenti ancora un'opzione terapeutica. È importante ricordare come all'interno di tale periodo, la prognosi si un'eventuale procedura terapeutica sia fortemente influenzata dalla durata dell'aritmia e quindi dalla precocità d'azione.

-FA permanente: condizione cronica di FA per la quale, a seguito di decisione condivisa di medico e paziente, non siano più programmati tentativi di ripristino del ritmo sinusale. Le caratteristiche strutturali sviluppatasi, spesso in pazienti comorbidi, rendono infatti vani i tentativi, comportando recidive frequenti e precoci.

Oltre all'inquadramento temporale, è utile inquadrare questa aritmia dal punto di vista pratico in una forma clinica e una forma subclinica. Nel primo caso si parla di una forma sintomatica o asintomatica documentata all'ECG; se si registra una durata dell'evento superiore ai 30 secondi è opportuno effettuare un ulteriore monitoraggio e stratificare il rischio di eventi tromboembolici. Nel caso di FA subclinica si fa riferimento ad episodi asintomatici rilevati da dispositivi di monitoraggio continuo, che costituiscono un fattore predittivo per lo sviluppo di FA clinica.⁵⁶

CLINICA

Il 90% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale riporta sintomi di entità e severità variabili, solo in una minoranza dei casi risultano asintomatici⁵⁷. Lo spettro della clinica varia dallo sviluppo di ictus all' embolia sistemica, fino alla mortalità. I sintomi della FA hanno un elevato impatto sulla qualità di vita del soggetto⁵⁸, in particolare sulle donne che sembrano essere più sintomatiche.⁵⁹

I sintomi riferiti afferiscono a una molteplicità di aree, non si limitano ai più caratteristici sintomi cardiaci come le palpitazioni, ma includono l'affaticamento generale e complicanze cognitivo-comportamentali con maggior sviluppo di ansia e depressione rispetto alla popolazione generale.⁶⁰ Spesso, data la complessità dei pazienti, il quadro dei sintomi è da valutare nell'ottica delle comorbidità associate e non in maniera esclusiva alla FA.

Per poter conferire ai sintomi soggettivi un'obiettività riproducibile e confrontabile nel tempo, viene adottata la scala della European Heart Rhythm Association (EHRA), strumento con cui valutare lo stato del paziente al basale, dopo ogni modifica della terapia e nel perioperatorio. Questo attribuisce ad ogni paziente uno score da 1 a 4 in funzione dell'impatto che i sintomi hanno sullo svolgimento delle attività quotidiane e sull'aspetto psicologico.⁶¹

EHRA score modificato	Sintomi	Descrizione
1	Nessuno	FA non determina alcun sintomo
2a	Lievi	I sintomi correlati alla FA non determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
2b	Moderati	I sintomi correlati alla FA non determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane, ma sono fonte di preoccupazione per il paziente
3	Severi	I sintomi correlati alla FA determinano difficoltà a svolgere le usuali attività quotidiane
4	Invalidanti	Incapacità a svolgere le usuali attività quotidiane.

Tabella n.2

La variabilità dei sintomi è da attribuire a molteplici fattori: durata e frequenza cardiaca durante gli episodi aritmici, patologie cardiache sottostanti, entità della disfunzione ventricolare che ne deriva ed infine efficacia dei farmaci.

I principali sintomi⁶² rilevati nei pazienti sono: cardiopalmo, dispnea da sforzo e ridotta tolleranza all'esercizio fisico. È possibile osservare anche poliuria legata all'aumentata secrezione dei peptidi natriuretici in seguito allo stretching delle pareti atriali.

Tra i sintomi meno comunemente riportati dai pazienti possono esserci: dolore toracico e senso di costrizione (soprattutto in caso di alta risposta ventricolare), vertigini e sincopi.⁶³

All' esame obiettivo è possibile riscontrare la tipica dissociazione tra polso centrale e periferico: quest'ultimo presenta una frequenza ridotta rispetto al centrale fino a non poter essere palpabile. Tale reperto è il frutto della dissociazione elettromeccanica a livello cardiaco, con l'irregolarità delle contrazioni e il deficit di riempimento diastolico ventricolare con un'inadeguata gittata cardiaca.

Questo reperto può essere accompagnato ad alterazioni dei toni, soprattutto in caso di forme di FA valvolari, alterazioni del polso venoso giugulare e reperti dovuti alle comorbilità associate, così come alle complicanze più comuni. È bene sottolineare come, seppur con incidenza differente, le due forme di tromboembolismo associate alla FA (centrale con stroke e sistemico soprattutto agli arti) hanno una mortalità paragonabile^{64,65}. L'altro quadro fortemente associato alla FA, soprattutto nella sua forma permanente, è lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata.⁶⁶

DIAGNOSI

Nella maggior parte dei pazienti la diagnosi di FA avviene tramite l'identificazione dei sintomi emblematici associati alle caratteristiche grafiche all'ECG standard a 12 con una registrazione di 10 secondi, oppure con una registrazione maggiore di 30 secondi qualora venga svolta con un dispositivo ECG a derivazione singola.

L'iter diagnostico¹ in tutti i pazienti affetti da FA prevede in primis lo svolgimento di un'accurata anamnesi per determinare il pattern dell'aritmia, indagare la presenza di familiarità, valutare eventuali comorbilità e attenzionare potenziali fattori di rischio sia per eventi tromboembolici che emorragici⁶⁷. Successivamente viene svolto l'esame ECG, fondamentale per confermare il ritmo, determinare la frequenza ventricolare e ricercare segni di cardiopatia strutturale, difetti di conduzione o segni di ischemia⁶⁸.

È altrettanto importante svolgere i test ematici laboratoristici completi di emocromo, elettroliti, funzionalità renale, epatica e tiroidea, e analizzare il profilo glicemico, in maniera tale da rilevare eventuali condizioni concomitanti che possono esacerbare la FA o compromettere l'efficacia e l'adeguatezza della gestione terapeutica farmacologica. A livello laboratoristico è bene valutare marker di flogosi e danno cardiaco come la proteina C reattiva ad alta sensibilità, la troponina T ad alta sensibilità e l'NT-proBNP.

Nonostante nell'ambito delle cure primarie ci possano essere difficoltà o ritardi nell'accessibilità dell'esame, nel work-up diagnostico iniziale dev'essere eseguita un'ecocardiografia transtoracica (ETT) a supporto delle decisioni nella gestione e in caso di nuovi segni e sintomi cardiovascolari⁶⁹. Questa, infatti, permette di valutare potenziali patologie strutturali e valvolari cardiache. L'ecocardiografia transesofagea (ETE) è invece fondamentale per permettere una cardioversione elettrica o farmacologica o nella preparazione di una procedura di ablazione, mentre la tecnica transtoracica è da preferire nei pazienti con instabilità emodinamica per una rapida valutazione della funzionalità cardiaca⁷⁰.

Nell'ottica di un approccio sempre più individualizzato, in pazienti selezionati è indicato procedere con indagini diagnostiche di secondo livello.⁷¹

Ad esempio, la RM cardiaca è l'esame di scelta in caso di sospetto di cardiomiopatie atriali e ventricolari associate ed ultimamente tramite l'utilizzo del gadolinio per individuare aree di fibrosi che correlano con maggior recidive⁷², mentre la TC coronarica o l'angiografia coronarica sono previste in caso di sospetta CAD. Nei pazienti con sospetto di stroke è raccomandata l'esecuzione di una TC o RM encefalo per diagnosticare eventuali aree infartuate e adottare una corretta terapia anticoagulante.⁷³

Più in generale, per valutare il burden della FA e il controllo della frequenza ventricolare, si può optare per un monitoraggio ECG ambulatoriale e l'esecuzione dello stesso sotto sforzo, esame tra l'altro indicato nei soggetti che devono iniziare il trattamento con antiaritmici di classe IC e sospetta pregressa cardiopatia ischemia. Un monitoraggio più serrato è previsto per i pazienti con sintomi estremamente limitanti (classe IV EHRA), con sincopi ricorrenti e in coloro che sviluppano un episodio di ictus criptogenetico.⁷⁴

TERAPIA

Per la gestione della FA va adottato un approccio multidisciplinare e incentrato sul paziente, che preveda l'integrazione di numerosi aspetti oltre al trattamento medico ottimale costituito da terapia farmacologica, cardioversione e ablazione: sono fondamentali il controllo dei sintomi, la gestione delle comorbidità, il supporto psicologico e le raccomandazioni sullo stile di vita da adottare. È fondamentale l'educazione e la consapevolezza del paziente, dato che è dimostrato come un processo decisionale condiviso migliora sia la gestione dell'aritmia che della terapia anticoagulante nel tempo, trattandosi di una condizione cronica o comunque ricorrente⁷⁵.

Nelle linee guida ESC 2024 viene proposto l'approccio globale AF-CARE come riferimento per un'adeguata gestione del paziente con FA basato su 4 pilastri essenziali di trattamento.

Nel primo punto (C) viene rimarcato come ci siano crescenti evidenze di un'efficacia crescente delle terapie per la FA quando associate a trattamenti delle condizioni di salute associate. Quindi è fondamentale anche all'interno della gestione terapeutica continuare a cercare ed ottimizzare i fattori di rischio modificabili per le comorbidità.

Con il secondo pilastro (A) la terapia si sofferma sulla prevenzione degli eventi tromboembolici sistemici e centrali, tramite un'adeguata prescrizione della terapia anticoagulante.

Nella fase successiva (R) il trattamento deve essere finalizzato a migliorare i sintomi e le condizioni strettamente associate alla FA mediante il controllo efficace della frequenza e del ritmo cardiaci.

Con l'ultimo punto (E) si fa riferimento alla necessità di una rivalutazione costante e dinamica del paziente, in funzione del grado di severità. Infatti sia la FA che le comorbidità associate si modificano nel tempo, così come si osserva una grande variabilità della risposta dalla terapia nel singolo paziente con l'avanzare dell'età e il modificarsi delle condizioni associate. Rispetto all'approccio AF-Better Care delle linee guida ESC 2020 emerge quindi il ruolo preponderante della personalizzazione della gestione

terapeutica, mirata alla visione globale del paziente, e di un follow-up adeguato nel tempo.⁷⁶

C- Gestione delle comorbidità e dei fattori di rischio

Un ampio spettro dei fattori di rischio da trattare nella gestione della FA corrisponde a elementi che favoriscono l'insorgenza della FA stessa, così come diverse comorbidità si associano a recidive e progressione della FA.

Nei pazienti ipertesi si raccomanda di mantenere la pressione arteriosa sistolica tra i 120 e i 129 mm Hg e di diastolica tra i 70 e i 79 mm Hg, dato che la riduzione della pressione è associata ad un calo del rischio di ictus, scompenso cardiaco e sanguinamenti maggiori.⁷⁷ Tra i farmaci da preferire per raggiungere questo target, gli ACE-inibitori e i sartani (ARB) hanno mostrato la capacità di prevenire le recidive.⁷⁸

FA e scompenso cardiaco (HF) condividono fattori di rischio e meccanismi eziopatogenetici, concorrendo alla determinazione di cardiomiopatia atriale⁷⁹. La FA risulta determinante nella prognosi dell'HF in quanto è uno dei trigger che conduce a scompenso cardiaco acuto, con alta mortalità soprattutto nelle forme a frazione d'eiezione ridotta. Importanti farmaci che si sono dimostrati efficaci nei pazienti con concomitante FA e HF sono i beta-bloccanti e la digossina, che controllano il ritmo, migliorano i sintomi e riducono le ospedalizzazioni.⁸⁰ Restano fondamentali i farmaci cardine della terapia dello HF a FE ridotta come l'eplerenone e le gliflozine, la cui efficacia non è contrastata dalla concomitante FA.⁸¹ In generale, una terapia ottimizzata per lo scompenso cardiaco, agendo anche a livello del rimodellamento cardiaco, risulta migliorare la prognosi della FA.

FA e diabete mellito sono patologie strettamente interconnesse: quasi il 25% dei pazienti con FA è affetto da DM⁸² e questa associazione comporta un aumento del rischio di tromboembolismo, ospedalizzazione e mortalità, comportando un serio problema di salute pubblica. Il peso che la comorbidità diabetica esplica sulla prognosi dei pazienti con FA emerge dal rischio maggiore di FA recidivante nei pazienti con valori elevati di emoglobina glicata nel periodo pre-ablazione⁸³ e al tempo stesso dalla riduzione dei sintomi e dal cambio pattern osservabili nei pazienti con miglior controllo glicemico.⁸⁴

In maniera simile, una gestione completa dei fattori di rischio associata al calo ponderale e l'aumento dell'attività fisica, è un punto imprescindibile della gestione dei

pazienti obesi con FA, dato il graduale incremento del tempo di mantenimento del ritmo sinusale e la reversione del pattern di FA.

Infine, anche la riduzione del consumo di alcol o l'astensione migliorano sensibilmente i sintomi e la prognosi, dato che l'abuso alcolico è associato sia alla tromboembolia e alle recidive aritmiche⁸⁵ in tutti i pazienti che all'aumento del rischio di sanguinamento nei pazienti che assumono anticoagulanti.⁸⁶

A-Prevenire gli ictus e gli eventi tromboembolici

A prescindere dal pattern temporale di quest'aritmia, la FA rappresenta un fattore di rischio maggiore per tromboembolismo.⁸⁷ Data la comprovata efficacia della terapia anticoagulante orale nel prevenire l'ictus ischemico⁸⁸, l'approccio di default deve includere tale terapia nei pazienti ritenuti idonei. Al contrario, non è raccomandata una terapia con soli antiaggreganti né terapia combinata se non in caso di pazienti con eventi vascolari acuti.

Nonostante tenda ad escludere importanti fattori emergenti nella popolazione contemporanea che aumentano il rischio tromboembolico come l'etnia, la CKD-proteinuria e la presenza di neoplasie, ad oggi il CHA₂DS₂-VA score (tabella 3) rappresenta lo strumento più popolare per stratificare i pazienti in funzione del rischio tromboembolico. Precedentemente includeva anche il sesso femminile come fattore di rischio ma è stato rimosso sia per motivi etici di attribuzione di genere ma soprattutto in quanto emerso come modificatore del rischio di ictus dipendente dall'età piuttosto che indipendente.⁸⁹

Componente del CHA ₂ DS ₂ -VA		Definizione e commenti	Punteggio*
C	Scompenso cardiaco cronico	Sintomi e segni di scompenso cardiaco (Indipendentemente dai valori di FEVS, quindi compreso HFpEF, HFmrEF e HFrEF) o FEVS ≤40% in assenza di sintomi ²⁶¹⁻²⁶³ .	1
H	Iperensione	Pressione arteriosa a riposo >140/90 mmHg in almeno due occasioni o trattamento antipertensivo in atto. I valori target ottimali di PA associati al minor rischio di eventi cardiovascolari maggiori sono di 120-129/70-79 mmHg (o valori più bassi ragionevolmente conseguibili) ^{162,264} .	1
A	Età ≥75 anni	L'età è un determinante indipendente del rischio di ictus ischemico ²⁶⁵ . Il rischio correlato all'età è da considerarsi un continuum ma per motivi pratici all'età ≥75 anni vengono assegnati 2 punti.	2
D	Diabete mellito	Diabete mellito (di tipo 1 o di tipo 2), secondo i criteri attualmente accettati ²⁶⁶ , o in trattamento ipoglicemizzante.	1
S	Pregresso ictus, TIA o tromboembolismo arterioso	Pregressi eventi tromboembolici si associano ad un rischio estremamente elevato di recidiva e per tale motivo vengono assegnati 2 punti.	2
V	Malattia vascolare	CAD, come pregresso infarto miocardico, angina, pregressa rivascolarizzazione coronarica (chirurgica o percutanea) o evidenza di CAD all'angiografia o all'imaging cardiaco ²⁶⁷ OPPURE PVD, come claudicatio intermittens, pregressa rivascolarizzazione per PVD, intervento percutaneo o chirurgico sull'aorta addominale ed evidenza di placche aortiche complicate all'imaging (caratterizzate da componenti mobili, ulcerazione, pedunculazione o spessore ≥4 mm) ^{268,269} .	1
A	Età 65-74 anni	Per l'età 65-74 anni viene assegnato 1 punto.	1

Tabella n.3

La Terapia Anticoagulante Orale (TAO) è raccomandata nei pazienti con FA clinica con uno score ≥ 2 e dovrebbe essere presa in considerazione in quelli con un punteggio di 1.

Sebbene i farmaci storici per l'anticoagulazione siano gli antagonisti della vitamina K (AVK), date le criticità correlate all'uso in termini di emorragie maggiori e alle evidenze sull'efficacia dei DOAC, ad oggi la terapia di prima linea è rappresentata dagli anticoagulanti orali diretti.

I DOAC (Direct Oral AntiCoagulants: apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) non si sono infatti dimostrati inferiori in efficacia al warfarin (AVK) e anzi permettono di ridurre il rischio di effetti collaterali emorragici intracranici, i più mortali.^{90,91}

Il vantaggio risiede inoltre nella ridotta necessità di monitoraggio, le minori interazioni con altri farmaci e alimenti e il mantenimento del profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con CKD lieve-moderata (filtrato >30 ml/min), pur con la necessità di un adeguamento del dosaggio.⁹² Fa eccezione il dabigatran, controindicato al di sotto di tale cut-off.

Tuttavia i DOAC sono controindicati nei pazienti con protesi valvolari meccaniche e con stenosi mitralica moderata-severa, per maggior rischio di eventi tromboembolici.⁹³ Sono invece somministrabili nei pazienti sottoposti a chirurgia per valvole cardiache bioprotesiche e impianti transcateretere di valvola aortica.

È importante nella pratica clinica evitare riduzioni inappropriate della dose dei DOAC, in quanto comportano un aumento del rischio di ictus, senza portare ad una diminuzione del rischio emorragico.⁹⁴

La prescrizione degli AVK a livello globale è crollata, in quanto ad oggi hanno come uniche indicazioni la terapia anticoagulante nei pazienti con FA portatori di protesi valvolari meccaniche o stenosi mitralica moderato-severa. Infatti, considerando i benefici nell'ambito della sicurezza, il passaggio da AVK a DOAC è giustificato qualora ci sia il rischio di emorragie intracraniche, la preferenza del paziente e soprattutto è raccomandato nei casi in cui non è possibile mantenere il tempo di protrombina (espresso in INR) nel range terapeutico.

Nonostante la terapia anticoagulante intrapresa, il paziente deve essere consapevole che, dati i meccanismi concomitanti predisponenti alla tromboembolia non correlati alla FA e la potenziale subottimale aderenza alla terapia, persiste un rischio residuo di ictus ischemico.⁹⁵

Un trattamento non farmacologico per ridurre il rischio di ictus è la chiusura dell'auricola sinistra. Tale procedura può avvenire sia con tecnica percutanea che chirurgica, ed è indicata nei pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante.⁹⁶ Tuttavia anche la procedura percutanea espone ai rischi di trombosi su dispositivo e ictus ischemico, oltre a quello emorragico legato all'assunzione di antiaggreganti nel postoperatorio. L'opzione di chiusura dell'auricola per via chirurgica è invece proposta ai pazienti con FA sottoposti a chirurgia cardiaca per altre indicazioni.⁹⁷ Il vantaggio rispetto alla tecnica percutanea risiede nell'utilizzo di una clip epicardica che riduce la probabilità di insorgenza di ictus senza richiedere una terapia anticoagulante successivamente.

Al contempo, data la necessità di instaurare una terapia antitrombotica, è importante garantire la sicurezza del trattamento, evitando eventi emorragici che peggiorano la

prognosi del paziente. E' raccomandata infatti la gestione di tutti i fattori di rischio emorragico modificabili e non attraverso un processo decisionale condiviso.^{98,99}

I principali fattori potenzialmente modificabili sono: anemia, deficit quantitativo o qualitativo delle piastrine, compromissione renale, diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio, rischio di cadute. Tra quelli non modificabili sono inclusi: età, pregressi emorragia maggiore o ictus, disfunzione epatica e renale, neoplasie, demenza o patologia intracerebrale. Obiettivo della gestione globale del paziente dev'essere ottimizzare la terapia antipertensiva, ridurre al minimo necessario la durata della terapia antiaggregante quando indicata, ridurre il consumo di alcool, mantenere sotto controllo l'INR (2.0-3.0) supportando l'aderenza del paziente e evitando interazioni con altri farmaci. Ad ogni modo.

Il paziente deve quindi essere rivalutato frequentemente per una corretta gestione del rapporto rischi/benefici della terapia; ad ogni modo i fattori di rischio emorragico solo raramente causano la sospensione della terapia anticoagulante, dato che il rischio di ictus in assenza di questa è superiore al rischio di emorragia maggiore.¹⁰⁰

Le linee guida suggeriscono di non fare affidamento in maniera routinaria a score per il calcolo del rischio di sanguinamento, anche perché sono poche le condizioni di assoluta controindicazione alla TAO come i tumori intracranici primitivi e l'angiopatia amiloide cerebrale emorragica: negli altri, a seguito del controllo dell'evento acuto emorragico e una diagnosi accurata eziologica è possibile reintrodurre il trattamento con i DOAC dopo decisione multidisciplinare e con stretto monitoraggio.

R- Migliorare i sintomi con il controllo della frequenza e del ritmo

Per migliorare la sintomatologia e la prognosi nella maggior parte dei pazienti sono necessarie terapie e/o interventi per controllare la frequenza cardiaca e ripristinare un ritmo sinusale.

Il controllo della frequenza per evitare episodi sintomatici di tachicardia è indicato come terapia iniziale nella fase acuta con farmaci come beta-bloccanti β_1 selettivi, digossina, diltiazem o verapamil¹⁰¹ (solo i primi due in caso di FE < 40%¹⁰²) per giungere ad un

target di frequenza cardiaca a riposo <110 bpm, non troppo stringente, anche tramite combinazioni farmacologiche a patto di evitare di sfociare in una condizione di bradicardia. Ad ogni modo il target ottimale dipende dal contesto, la severità dei sintomi, la presenza di scompenso cardiaco e l'eventuale concomitante strategia di controllo del ritmo, così come la scelta del farmaco dipende dalle comorbilità e dalle interazioni.

I β 1-bloccanti sono gli agenti di prima scelta per l'effetto in acuto e il beneficio sull'eventuale scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta associato. Il verapamil e il diltiazem sono dei calcio-antagonisti non diidropiridinici, utili nei pazienti che sviluppano effetti collaterali alla somministrazione di beta-bloccanti.¹⁰³ La digossina è un glicoside che regola la Na/K ATPasi e il tono parasimpatico, che a basse dosi migliora la prognosi dei pazienti con FA, ma che necessita di stretto monitoraggio per essere confinata in un range sierico terapeutico e scevro da tossicità.¹⁰⁴ Altra possibilità è costituita dall'amiodarone, antiaritmico di classe 3, relegato come ultima opzione, in considerazione dell'ampio spettro di effetti collaterali sistemici e interazioni, nei pazienti refrattari alle terapie di combinazione e di ablazione del nodo atrioventricolare. Quest'ultima tecnica, che prevede l'impianto di un pacemaker nelle settimane precedenti all'ablazione, comporta una regolarizzazione della frequenza cardiache con basso tasso di complicanze.¹⁰⁵

Oltre al controllo della frequenza, è necessario adottare una strategia per il controllo del ritmo al fine di ripristinare e mantenere un ritmo sinusale.

Nei pazienti con aggravamento delle condizioni secondario alla FA o instabilità emodinamica è raccomandata la cardioversione elettrica, mentre negli altri un approccio più attendistico per avvallare una potenziale cardioversione spontanea dopo 48 ore, dato che i risultati a distanza sono sovrapponibili.¹⁰⁶ Nei pazienti con FA sintomatici bisogna considerare la presenza di sospetta tachicardiomiopatia, storia di FA di breve durata e assenza di dilatazione atriale sinistra come fattori che inducono al tentativo di controllare il ritmo.

Ad oggi sono disponibili varie tecniche e procedure finalizzate al controllo del ritmo, ma ognuna di essa comporta un rischio intrinseco di tromboembolismo. Infatti, i pazienti

sottoposti a cardioversione necessitano di almeno 3 settimane di terapia anticoagulante in range terapeutico prima della procedura elettrica o farmacologica. Considerando un quadro acuto, qualora l'insorgenza di FA fosse databile entro le 24 ore precedenti, la cardioversione può essere presa in considerazione senza la necessità di terapia anticoagulante o ecocardiografia transtoracica, tecnica fondamentale per escludere la presenza di trombosi intracardiaca.^{107,108} Se invece questa si fosse già sviluppata, il paziente deve assumere la TAO per almeno 4 settimane, con successiva ripetizione dell'imaging.

Nel periodo successivo alla cardioversione, solo per i pazienti senza fattori di rischio tromboembolico con ripristino del ritmo sinusale in 24 ore dall'insorgenza è facoltativa la TAO, mentre in tutti gli altri dev'essere proseguita per almeno 4 settimane.

La cardioversione elettrica può essere eseguita sia in acuto che in elezione, mediante defibrillatori bifasici¹⁰⁹, dopo sedazione con midazolam o propofol o etomidato, e con associati monitoraggio pressorio e ossimetria. E' dimostrato come un pre- e post-trattamento con amiodarone, così come la somministrazione immediata di vernakalant o il pretrattamento con flecainide possano migliorare i tassi di ripristino e mantenimento del ritmo sinusale.^{110,111,112}

La cardioversione farmacologica è invece una procedura elettiva da eseguire nei pazienti emodinamicamente stabili, meno efficace dell'elettrica e dipendente dalla tempistica d'esecuzione.¹¹³

I farmaci antiaritmici, associati alla terapia mirata alle condizioni sottostanti che favoriscono il substrato aritmogeno, permettono un controllo del ritmo a lungo termine, rallentando la progressione dell'aritmia e migliorando la qualità di vita dei pazienti.¹¹⁴ Nella scelta dei farmaci, in caso di cardiopatia assente o minima c'è indicazione all'utilizzo del dronedarone, la flecainide o il propafenone, associato o meno al sotalolo. Mentre in caso di coronaropatia o valvulopatia la scelta ricade sul dronedarone o l'amiodarone. Quest'ultimo è il farmaco di scelta anche nei casi di concomitante scompenso cardiaco a frazione d'eiezione lievemente ridotta o ridotta.

Non è raccomandato l'utilizzo combinato di farmaci antiaritmici, mentre in caso di inefficacia è indicato virare su un farmaco di una classe differente. I pazienti che

assumono farmaci antiaritmici devono essere consapevoli del rischio di sviluppare effetti avversi cardiaci (aritmie, inotropismo negativo, ipotensione) ed extracardiaci (tossicità d'organo, soprattutto legata all'amiodarone).

L'ablazione transcateretere è una procedura efficace nella gestione della FA, infatti migliora la qualità di vita nei pazienti con forme parossistiche sintomatiche e forme persistenti non responsive alla somministrazione di antiaritmici.^{115,116} A parità di rischio di eventi avversi, ad oggi l'ablazione viene considerata l'approccio di prima scelta per il controllo del ritmo nei pazienti con FA parossistica, mentre non si è determinata ancora la superiorità rispetto alla terapia farmacologica nella forma persistente.^{117,118} Lo scopo principale della procedura è l'isolamento delle vene polmonari, sede frequente di foci ectopici responsabili dell'insorgenza dell'aritmia¹¹⁹, che può avvenire mediante diverse tecniche, dalla radiofrequenza all'elettroporazione. A seguito della procedura, un trattamento a breve termine con farmaci antiaritmici riduce le recidive precoci, ma non influisce su quelle tardive.¹²⁰ Qualora si sviluppi FA ricorrente ma l'intervento iniziale era risultato efficace sui sintomi, attraverso un processo decisionale condiviso, dovrebbe essere preso in considerazione il reintervento di isolamento delle vene polmonari.

I pazienti ad alto rischio tromboembolico in cui è prevista l'ablazione transcateretere devono intraprendere una TAO almeno 3 settimane prima, dato che la presenza di trombi in atrio sinistro ne controindica l'esecuzione per il rischio di dislocazione e ictus ischemico.¹²¹

Tramite studi recenti è stato fatto un confronto tra un approccio basato sull'ablazione transcateretere e uno non invasivo incentrato su un programma di modifiche dello stile di vita e concomitante assunzione di farmaci antiaritmici nella gestione dei pazienti con FA sintomatica. Nella valutazione dell'efficacia del controllo del ritmo e prevenzione delle recidive, l'ablazione transcateretere risulta nettamente più risolutiva. Tuttavia, nonostante l'inferiorità nel controllo del ritmo, l'approccio finalizzato al cambiamento dello stile di vita e controllo dei fattori di rischio metabolici associato ai farmaci antiaritmici ha indotto benefici cardiometabolici superiori, in primis tramite calo ponderale e riduzione dell'emoglobina glicata. Al tempo stesso, confrontando le due tecniche, il miglioramento della qualità di vita che ne deriva è sovrapponibile: emerge quindi l'importanza di un approccio incentrato sul profilo cardiometabolico dei pazienti.¹²²

E- Valutazione e rivalutazione dinamica

Data la continua e complessa interazione tra fattori elettrici, cellulari ed emodinamici alla base dei meccanismi fisiopatologici dell'insorgenza e del mantenimento e data l'alta prevalenza di comorbidità associate nei pazienti con FA, è fondamentale una valutazione dinamica di questi singoli elementi. Lo scopo è quello di evitare di sottovalutare la variabilità dei fattori che contribuiscono al substrato della FA, in maniera tale da integrare nella gestione globale del paziente con FA una corretta stratificazione del profilo di rischio individuale e ottimizzare la terapia in maniera costante, per migliorare l'impatto che l'aritmia esplica sulla qualità di vita.^{123,124} Infatti, tramite il tempestivo intervento sui fattori modificabili e le comorbidità sottostanti è possibile rallentare o invertire la progressione della FA e prevenire eventi avversi maggiori. E' infatti suggerita una rivalutazione del processo AF-CARE in funzione dello stato clinico individuale o in generale entro 6 mesi dall'esordio e successivamente con cadenza annuale. Questa valutazione dinamica, vista l'importanza di una valutazione olistica del paziente, deve essere gestita da un modello multidisciplinare.¹²⁵ Nell'ottimizzazione dell'assistenza intervengono infatti fattori ascrivibili al singolo paziente (cultura, formazione), al trattamento (complessità, effetti collaterali, costi) ma anche al sistema sanitario (accessibilità e competenze). Da un punto di vista pragmatico, nel processo di follow-up, così come negli altri domini dell'AF-CARE, nel caso in cui ci sia una variazione dello stato clinico, risulta fondamentale l'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica. Questa tecnica di imaging permette di valutare le caratteristiche di cardiopatie strutturali, alterazioni della funzione ventricolare, dilatazioni atriali.¹²⁶

PROFILO CARDIOMETABOLICO : DETERMINANTI E STRUMENTI DI ANALISI

Data la complessità della fisiopatologia della fibrillazione atriale, emerge la necessità di individuare parametri clinici validati ed affidabili, che permettano la valutazione del rischio di insorgenza della fibrillazione atriale e la stratificazione dei pazienti affetti dall'aritmia.

Esistono diversi mezzi di valutazione, score clinici e marker laboratoristici che permettono di determinare il profilo cardiometabolico del paziente: composizione corporea segmentale, profilo lipidico e glicemico, stato di flogosi, alimentazione e attività fisica.

ATTIVITA' FISICA E METS

Uno degli obiettivi principali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è incentivare l'adozione di uno stile di vita attivo, contestuale alla riduzione della sedentarietà.

Nelle recenti linee guida (WHO 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour) viene evidenziato come l'attività fisica debba essere proposta e facilitata in tutte le età della vita. La sedentarietà, associata a un'errata alimentazione, instaura un bilancio energetico positivo con rischio di sovrappeso e obesità, ed attraverso meccanismi di epigenetica, può compromettere la capacità delle cellule muscolari di utilizzo dei grassi a scopo energetico.

Per gli adulti, le attuali raccomandazioni dell'OMS consigliano almeno 150-300 minuti di attività fisica aerobica d'intensità "moderata" oppure almeno 75-150 minuti di attività "vigorosa", associate ad esercizi di rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari almeno 2 volte a settimana.¹²⁷

Il MET (metabolic equivalent of task) è una misura oggettiva di dispendio energetico durante un'attività fisica, normalizzata per il metabolismo energetico a riposo in posizione seduta e per kg di massa corporea. Il valore di riferimento a riposo è infatti 1 MET, equivalente a un consumo di ossigeno di 3,5 ml /kg-min. La tabella n.ro 4 fornisce una stima dei valori di MET attribuiti alle diverse intensità di attività fisica.

MET	INTENSITÀ ATTIVITÀ FISICA
<3	Leggera
3,5-5,9	Moderata
>6	Vigorosa

Tabella n.4

La quantità di attività fisica svolta da un individuo può inoltre essere valutata attraverso strumenti come l'IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) da sottoporre all'intervistato.

Lo svolgimento di qualsiasi attività fisica, anche con durata minima, risulta essere vantaggiosa rispetto all'inattività. Tuttavia, il miglioramento prognostico principale si osserva passando da una condizione di inattività fisica a 525 MET-min/settimana netti, valore che corrisponde ai 150 min/settimana di attività aerobica moderata-vigorosa, come descritto in studi di metanalisi. Infatti, questi livelli di attività presentano un rischio relativo di 0.71 per mortalità cardiovascolare rispetto ai soggetti inattivi.¹²⁸

Nelle linee guida OMS viene inoltre posta in risalto la differenza tra i concetti di sedentarietà e inattività. Infatti soggetti fisicamente attivi che rispettano o superano i livelli di movimento raccomandati, possono essere sedentari nel resto del tempo. Ovviamente la condizione più rischiosa di sviluppo di sindrome metabolica e malattie cardiovascolari è quella di soggetti inattivi e sedentari. Infatti le persone fisicamente inattive hanno un aumentato rischio di mortalità per ogni causa rispetto a chi svolge almeno 30 minuti di attività fisica moderata tutti i giorni.

È importante intraprendere e perseguire costantemente un programma di attività fisica, dato che tramite studi di valutazione dell'attività fisica tramite i METs è anche emerso il concetto del "paradosso sportivo" nel contesto degli eventi cardiovascolari acuti. Infatti l'aumento dell'intensità dell'attività fisica si accompagna a un incremento del rischio di eventi acuti nei soggetti sedentari, sebbene nel cronico conduca ad un beneficio; al contrario nei soggetti attivi 5 o più volte nel corso della settimana hanno un rischio molto minore di sviluppare eventi nonostante l'incremento dei METs dell'attività.¹²⁹

Il sistema IPAQ-METs costituisce quindi uno strumento per quantificare l'intensità e la quantità di attività fisica svolta a fini epidemiologici, di stratificazione del rischio cardiometabolico e per la valutazione integrata per un'adeguata gestione terapeutica.¹³⁰

Ad oggi, dunque, l'esercizio fisico deve essere considerato un cardine della terapia di diverse condizioni patologiche croniche, perché permette di ottimizzare contemporaneamente i fattori di rischio coinvolti sia nell'insorgenza che nel mantenimento di queste, in particolare in quelle con alterazione del profilo cardiometabolico che riconoscono come fattori di rischio l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, le dislipidemie e l'obesità.¹³¹

L'attività fisica modula i principali meccanismi eziopatogenetici delle malattie cardiovascolari: contrasta l'infiammazione e i meccanismi aterotrombotici, incrementa il flusso coronarico, migliora la contrattilità del miocardio, il quadro metabolico e la fitness cardiorespiratoria. Inoltre favorisce il controllo glicemico e dell'assetto lipidico, riducendo la pressione arteriosa e contrastando l'incremento ponderale.

La valutazione dell'attività fisica permette di stratificare i pazienti affetti da fibrillazione atriale: dimostrato il ruolo significativo dell'attività fisica regolare, la prescrizione dell'esercizio fisico va adottata sia come intervento di prevenzione primaria, sia come componente rilevante della gestione integrata della malattia.

Valutando infatti il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità per tutte le cause nei pazienti con FA, i soggetti regolarmente attivi (> 3 ore/settimana da più di 2 anni), confrontati con quelli inattivi, godono di un importante effetto protettivo: HR 0.52 per mortalità da ogni causa e HR 0.6 per mortalità da eventi cardiovascolari. Anche livelli minori di attività fisica hanno mostrato un beneficio con riduzione dei rischi.¹³²

Nonostante tra i pazienti affetti da FA ci sia un'alta prevalenza di fragilità, è indicato promuovere l'aderenza a programmi di esercizio fisico ad intensità moderata, per aumentare la fitness cardiorespiratoria, migliorare i sintomi e ridurre le complicanze.¹³³

Infine, studi emergenti pongono l'attenzione sul controllo aggressivo e l'ottimizzazione dei fattori di rischio nel periodo pre-procedurale, ai fini di una "preparazione" del substrato cardiaco che permette una maggior efficacia del controllo del ritmo riducendo la necessità di reinterventi. Infatti la severità delle alterazioni dei fattori cardiometabolici

condiziona l'esito della procedura di controllo del ritmo e quindi la prognosi del paziente: nei pazienti obesi, l'ottimizzazione dello stato metabolico e della fitness cardiorespiratoria, si associa a riduzione delle recidive con maggior tempo di sopravvivenza libera da FA. Ciò correla anche con la riduzione della pressione arteriosa sistolica, trigliceridemia e colesterolo LDL, insulinemia a digiuno, valore di hs-CRP e rimodellamento atriale favorevole.¹³⁴

Ai pazienti obesi con FA può essere proposto un programma di riduzione del peso, dato che si associa a una riduzione di recidive post-procedurali e maggior mantenimento di un ritmo sinusale, specialmente nelle forme di FA persistente. In ogni caso, non è sufficiente la riduzione lieve del BMI ma è necessario un miglioramento della fitness cardiorespiratoria tramite l'esercizio fisico e l'ottimizzazione della terapia farmacologica.^{114,135}

ALIMENTAZIONE E DIETA MEDITERRANEA

Una corretta alimentazione è un determinante fondamentale della salute, in quanto esplica effetti benefici simultaneamente sul peso corporeo, sul metabolismo glicolipidico, sull'infiammazione sistemica e quindi anche sul rischio cardiovascolare.

Esiste una stretta connessione tra alimentazione e insorgenza e mantenimento di patologie metaboliche e cardiovascolari, pertanto, è fondamentale una corretta educazione e formazione della popolazione.

Le linee guida ESC 2021 (Cardiovascular Disease Prevention), sottolineano che sia la quantità, che la qualità dei nutrienti, sono fondamentali nel contesto di una corretta alimentazione: ad esempio, sostituire i grassi saturi con gli acidi grassi poli- e mono-insaturi riduce lo sviluppo di insulino-resistenza.¹³⁶

La riduzione dell'introito di carboidrati e di zuccheri semplici, permette il miglioramento di vari fattori di rischio metabolici: glicemia a digiuno, profilo lipidico, peso e pressione sistolica arteriosa.¹³⁷

Il consumo di cereali integrali e l'incremento dell'assunzione di fibre (>25 g quotidiani) produce un effetto protettivo contro numerose malattie croniche (patologia coronarica, cerebrovascolare, diabete e neoplasie associate all'eccesso di tessuto adiposo), associato a una riduzione della mortalità per tutte le cause.¹³⁸

Anche la fonte dei nutrienti può essere determinante nella valutazione del rischio cardiovascolare: per l'introito proteico l'incremento del consumo di proteine da fonti vegetali induce una riduzione di mortalità per patologie cardiovascolari.¹³⁹

Infatti, in soggetti con dieta vegana o vegetariana, si osserva una riduzione del colesterolo totale e LDL. Il vantaggio dal punto di vista cardiometabolico deriva però da un'alimentazione consapevole, in cui la sostituzione delle fonti animali, in primis carne rossa, avviene con proteine vegetali di qualità, come quelle di legumi soia e frutta secca.¹⁴⁰

Le linee guida italiane CREA del 2018, descrivono una popolazione sovrappeso e un'elevata prevalenza di obesità sia infantile che adulta, causata dall'aumento dei livelli di sedentarietà e l'allontanamento dal modello della dieta mediterranea.

Queste non si soffermano solo sulla corretta alimentazione, ma ne sottolineano l'importanza in un contesto adeguato di adeguato apporto calorico e corretto esercizio fisico. Viene raccomandata un'assunzione di più porzioni quotidiane di frutta e verdura, con attenzione alla freschezza, la stagionalità e alla variabilità cromatica, per ridurre la densità calorica della dieta e garantire un adeguato apporto di fitocomposti protettivi.

Si incentiva inoltre l'assunzione di cereali non raffinati, integrali, ricchi di fibre e con minor indice glicemico e si suggerisce di aumentare la frequenza nel consumo dei legumi, da interpretare anche come alternativa diretta alle fonti proteiche animali.

Esse pongono dunque grande attenzione sul consumo della carne: si limita il consumo della carne rossa a una porzione (100 g) settimanale, mentre per la carne bianca fino a 3 porzioni settimanali. Tutte le forme di carne processata vengono inserite tra gli alimenti non necessari, il cui consumo deve risultare occasionale. Facendo riferimento alla dieta mediterranea, si privilegia il consumo di pesce azzurro, ricco di grassi salutari. In riferimento a questi macronutrienti è necessario ridurre la quota dei grassi saturi a favore di quelli insaturi, in primis per la prevenzione cardiovascolare, ma si ricorda come a prescindere dalla qualità, il contenuto calorico resti alto pertanto l'assunzione dev'essere moderata.

Pur riconoscendo l'importanza del vino nella cultura mediterranea, le linee guida italiane hanno rimosso l'alcol (incluso il vino rosso) dagli alimenti consigliati, sottolineando che anche un consumo moderato comporta rischi per la salute.¹⁴¹

Aderire infatti a programmi alimentari sani, correla significativamente con una minor incidenza di patologie croniche in generale e cardiovascolari, al contrario una dieta stile occidentale si associa a maggior sviluppo di CVD.¹⁴²

Anche le linee guida statunitensi 2026 ACC/AHA per la gestione delle dislipidemie raccomandano un modello alimentare "mediterraneo" con elevato apporto di frutta, verdura, legumi, cereali integrali, frutta secca, pesce e grassi insaturi. Raccomandano, inoltre una riduzione dell'apporto di grassi saturi, sodio, zuccheri aggiunti, carboidrati raffinati, carni e cibi ultraprocesati, al fine di combattere i principali fattori di rischio cardiovascolare.¹⁴³

Recentemente, la Società Italiana Nutrizione Umana (SINU) ha proposto una nuova "piramide", come strumento grafico educativo, della dieta mediterranea, una forma aggiornata con un approccio più basato sul vegetale. (Figura n.ro 4)



Il grafico enfatizza l'importanza del consumo quotidiano di frutta e verdura, insieme all'utilizzo di olio extravergine d'oliva come grasso principale, per poter beneficiare dei composti attivi antiossidanti e cardioprotettivi di cui questi prodotti sono ricchi. Per il consumo giornaliero di carboidrati, si valorizzano i cereali integrali, ricchi di fibre e con minor indice glicemico, con l'invito a consumarli insieme ai legumi, importante fonte proteica vegetale. Nello stesso livello della piramide vengono posizionati la frutta secca e i semi oleaginosi dimostratisi utili per il profilo lipidico e soprattutto latte e yogurt, latticini compatibili con un consumo giornaliero. Al contrario i formaggi vengono indicati tra gli alimenti con frequenza settimanale per la non trascurabile quota di sodio e grassi saturi.

Nelle fasce intermedie di consumo settimanale, la SINU dà priorità a legumi e pesce come fonti proteiche vegetali, in una logica di sostituzione di carne rossa e prodotti processati. In una visione moderna globalizzata (ONE HEALTH) emerge il peso della scelta di pesce piccolo e locale (pesce azzurro).

Al vertice della piramide vengono posti prodotti consumabili occasionalmente, come carni rosse processate e alimenti ricchi di zuccheri aggiunti.¹⁴⁴

La dieta mediterranea (soprattutto associata a un supplemento di olio extravergine di oliva e frutta secca) è uno dei pochi regimi dietetici che ha dimostrato avere evidenze solide sia in prevenzione primaria di patologie cardiovascolari coronariche e aritmiche, sia nella gestione dei pazienti affetti, con riduzione delle complicanze ed eventi maggiori.¹⁴⁵

L'aderenza alla dieta mediterranea, arricchita di olio extravergine di oliva, è emersa come uno dei fattori in grado di ridurre l'insorgenza di patologie cardiovascolari, tra cui la fibrillazione atriale, nei soggetti con alto rischio cardiovascolare per altri fattori. Questo programma dietetico ricco di alimenti vegetali, fibre, polifenoli, acidi grassi monoinsaturi è infatti capace di ridurre infiammazione e stress ossidativo e migliorare funzione endoteliale e profilo metabolico.¹⁴⁶

Nell'ambito della stratificazione prognostica dei pazienti affetti da FA, l'aderenza alla dieta mediterranea può emergere come fattore da valutare, infatti pazienti con diete compatibili a questo stile, risultano trarne beneficio in quanto a riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari.¹⁴⁷

Infine, come raccomandato anche dalle linee guida ESC 2024 sulla FA, il consumo di alcol risulta essere un fattore di rischio modificabile trigger per lo sviluppo di eventi acuti e per lo sviluppo di recidive. La riduzione o la totale astinenza correla positivamente con l'efficacia delle misure di controllo del ritmo e deve quindi essere parte integrante della gestione dei pazienti. L'effetto benefico si esplica a partire da qualsiasi riduzione e non solo con il raggiungimento dell'astinenza assoluta.¹⁴⁸

GRASSO VISCERALE E DISTRIBUZIONE CORPOREA SEGMENTARIA

Gli esseri umani possiedono due tipologie principali di tessuto adiposo, ciascuno con caratteristiche e capacità secretorie proprie. Il tessuto adiposo bianco ha il ruolo di immagazzinare energia, secernere molecole che regolano l'assunzione degli alimenti e il metabolismo, mentre il tessuto adiposo bruno ha un importante ruolo termogenico e antiinfiammatorio (gli adipociti bruni possono anche differenziarsi in una forma "beige").¹⁴⁹

Gli adipociti bianchi sono la componente predominante nell'organismo e si distribuiscono sotto forma di tessuto adiposo sottocutaneo e tessuto adiposo viscerale(VAT). Quest'ultimo è localizzato a livello intra-addominale e ricopre l'apparato cardiovascolare ed è costituito da adipociti metabolicamente attivi, infiltrati da macrofagi, dimostratisi fortemente associati all'instaurarsi di insulino-resistenza, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa, rimodellamento cardiaco e un quadro sistemico di infiammazione. L'eccesso di VAT è quindi associato a un profilo cardiometabolico sfavorevole, anche a parità di BMI.¹⁵⁰

Il VAT comporta un aumento dell'attività lipolitica, incrementando il trasporto verso il fegato e il tessuto muscolare, con l'instaurarsi di insulino-resistenza e dislipidemia aterogena con incremento delle VLDL. A tutto ciò contribuisce anche la disregolazione della secrezione endocrina, con la prevalenza di mediatori proinfiammatori e proaterogeni.¹⁵¹

Indipendentemente dal range di BMI, un valore elevato di VAT risulta un predittore forte di sviluppo di sindrome metabolica rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo: per ogni aumento di 100 cm²/m di VAT il rischio di sindrome metabolica cresce del 28%.¹⁵²

Infatti secondo le linee guida AHA/ACC/ACCP, nei soggetti con alto rischio cardiometabolico è necessario affiancare al BMI una misura di adiposità centrale, come surrogato dell'adiposità viscerale, per una miglior stratificazione del rischio.

La misurazione più accurata del VAT ai fini della stratificazione del rischio cardiometabolico si ottiene con tecniche di imaging: TC e RM sono le tecniche di elezione per quantificare il VAT in maniera riproducibile ed affidabile, distinguendone la natura rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo. Tuttavia le due tecniche non sono applicabili universalmente nella pratica clinica, quindi ai fini della valutazione routinaria dell'adiposità centrale sono fondamentali dei surrogati antropometrici.

Nella pratica clinica si può quindi fare riferimento alla bioimpedenziometria (BIA), come tecnica accessibile per stimare l'entità del tessuto adiposo viscerale e valutare la composizione segmentale a livello di addome, tronco, arti. La misurazione non è diretta, ma deriva da modelli che ne permettono una stima: l'accuratezza dipende dal controllo di variabili confondenti riguardo la distribuzione dei fluidi nell'organismo.¹⁵³

Il corpo di un uomo adulto normopeso è costituito per l'85% da massa magra (liquidi, scheletro, muscolo, visceri) e per il 15-20% da massa grassa (nella donna fino a 30). La massa magra è il fattore che principalmente determina il metabolismo basale perché metabolicamente attiva, quindi maggiore è la quantità, maggiore è il consumo energetico dell'organismo a riposo.¹⁴¹

Al contrario, sono numerosi gli studi che evidenziano come la massa grassa del tronco sia significativamente associata a un quadro di flogosi sistemica, complicanze metaboliche e malattie cardiovascolari.

Nel contesto specifico della FA, si è provato a quantificare il contributo dei singoli compartimenti corporei in quanto a massa magra, massa grassa e circonferenza vita nel rischio di sviluppare FA incidente. In generale, la circonferenza vita e il peso complessivo risultano fattori di rischio indipendenti, rispettivamente con un HR 1.25 per ogni incremento ponderale di 10 kg e con HR 1.11 per ogni aumento della circonferenza di 10 cm, con effetti sovrapponibili tra i sessi. All'interno del peso complessivo, sono state valutate poi singolarmente la massa magra (LM) e la massa grassa (FM), dimostrando come la LM abbia un impatto maggior rispetto alla FM. Per ogni aumento di 5 kg di

massa, per la LM si associa un HR di 1.2 di FA incidente, mentre per la FM l'HR è di 1.1. Ne deriva che la VAT, rappresentata dalla FM, e la LM contribuiscono in maniera distinta alla patogenesi e alla stratificazione del rischio di FA.¹⁵⁴

GRASSO EPICARDICO

All'interno del tessuto adiposo viscerale va incluso anche il tessuto adiposo paracardiaco e soprattutto epicardico, responsabile della secrezione di numerosi mediatori proinfiammatori e profibrotici.

È in crescente aumento l'interesse scientifico riguardo il tessuto adiposo epicardico, date le caratteristiche differenti da tutti gli altri depositi di grasso, ma soprattutto in quanto fattore di rischio modificabile nel contesto delle patologie cardiovascolari, infatti il tessuto epicardico dell'atrio sinistro e delle coronarie è coinvolto nella genesi della FA. Il suo studio è importante: la misurazione con tecniche di imaging è finalizzata alla stratificazione dei pazienti e la sua comprensione lo renderebbe potenzialmente target di mezzi terapeutici come le SGLT2 inibitori e GLP1-RA.

In condizioni fisiologiche, il tessuto adiposo epicardico svolge un ruolo protettivo sul miocardio adiacente, fornendo substrati metabolici e calore, regolando l'omeostasi delle reazioni enzimatiche nelle cellule cardiache con azione paracrina e fornendo molecole protettive nei contesti di ischemia e ipossia (adipochine cardioprotettive).¹⁵⁵

Infatti il tessuto adiposo epicardico (EAT) è emerso come fattore di rischio e predittore indipendente di sviluppo di FA e recidiva dopo ablazione.¹⁵⁶

Tuttavia con l'invecchiamento e l'instaurarsi di condizioni patologiche, la sua morfologia prima e la sua funzione poi varia: aumenta il numero di adipociti bianchi a scapito di quelli bruni, la funzione vira verso il più semplice immagazzinamento energetico.

Nell'insorgenza e mantenimento della FA coesistono fattori sia sistemici che locali: l'obesità sistemica favorisce il sovraccarico emodinamico e il perpetuarsi degli altri fattori di rischio, aumentando pressione e volume atriali; l'EAT, in continuità microcircolatoria con il miocardio, produce mediatori che promuovono il rimodellamento cardiaco e alterazioni della conduzione, facilitando sia l'innescò della FA che il mantenimento.¹⁵⁷

Allo sviluppo di EAT disfunzionale o eccessivo contribuiscono i miociti atriali, che per predisposizione genetica possono presentare un secretoma alterato, con maggior adipogenicità, differente dagli adipociti epicardici presenti a livello ventricolare o coronarico (alta differenziazione topografica). A ciò si aggiunge l'effetto del peptide natriuretico atriale secreto in risposta allo stress meccanico, che ha proprietà adipogeniche sull'EAT. È stato dimostrato che l'accumulo peri-atriale locale, piuttosto che l'accumulo di grasso sistemico, contribuisce a rallentare la conduzione, prolungare il potenziale d'azione tramite ostacolo meccanico per la fibrosi e tramite infiltrazione locale con rilascio di citochine che alterano le correnti ioniche e il metabolismo cellulare. Infine, all'interno dell'EAT sono riscontrate fibre del sistema nervoso simpatico e parasimpatico che favoriscono l'innescò e il mantenimento dell'aritmia. Di conseguenza, spessori e volumi del tessuto adiposo epicardico sono maggiori nelle forme croniche o persistenti rispetto a quelle parossistiche di FA.¹⁵⁸

È dimostrato come uno shifting degli adipociti bruni verso il fenotipo bianco a livello del grasso cardiaco correli con la dilatazione dell'atrio sinistro, forte predittore di FA. In condizioni di obesità, il grasso epicardico va incontro a un rimodellamento proinfiammatorio che contribuisce al deposito di tessuto fibrotico, a rallentare la conduzione dei segnali elettrici e favorire i fenomeni di rientro.¹⁶⁰

A supporto del rapporto di causalità, è stato dimostrato come esista anche una relazione inversa: a seguito di importanti perdite di peso (chirurgia bariatrica o modelli sperimentali) si osserva una normalizzazione dei parametri elettrofisiologici e una riduzione del valore dei marker di rimodellamento, in primis della fibrosi interstiziale e dell'infiltrazione di grasso a livello epicardico.¹⁶¹

BMI

Il body mass index (BMI) è un indice che si ottiene dal rapporto tra il valore del peso (kg) e il quadrato del valore dell'altezza (m²). Permette la classificazione in quattro categorie che vanno dal sottopeso all'obesità grave. Per valori inferiori a 18,5 il soggetto viene definito sottopeso, per 18.5-24.9 normopeso, per 25-29.9 sovrappeso, 30-34.9 obeso e infine per valori maggiori a 35 gravemente obeso (per valori superiori si parla di obesità grado 2 e 3). E' considerato un indicatore utile ma non è sufficiente a inquadrare il soggetto, in quanto non considera la distribuzione del grasso corporeo, quindi risulta

complementare ad altre valutazioni come la valutazione della percentuale di massa grassa e la misurazione della circonferenza vita.

È ampiamente dimostrato come il BMI possa fungere da marker prognostico semplice e riproducibile per stratificare il rischio di mortalità per tutte le cause, soprattutto nella popolazione con valori di sovrappeso e obesità.¹⁶²

Il rischio risulta minimo nel range 20-25, mentre si fa esponenziale per valori maggiori: rispetto al rischio attribuibile ai soggetti con valori nel range 22.5-25, nel range 25-27.5 l'HR è di 1.07, per 27.5-30 l'HR è 1.20, per 30-35 HR 1.45 e per valori >40 si arriva ad un HR di 2.76.

Confrontato con tecniche “gold standard” di misurazione della massa grassa come la impedenziometria totale e regionale, il BMI, ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile come marker accessibile di disfunzione cardiometabolica, nonostante i limiti di mancata discriminazione tra massa magra e grassa.¹⁶³

Le linee guida ESC 2024 raccomandano la gestione dei fattori di rischio nei pazienti sottoposti alla procedura di ablazione terapeutica, incluso il controllo del peso, in quanto un valore elevato di BMI si associa a un maggior rischio di recidiva di aritmie atriali nel post-operatorio.

Il ruolo del BMI nella stratificazione del rischio nei pazienti con FA non segue una relazione lineare: numerosi studi mostrano come anche la condizione di sottopeso (BMI<18,5) correla con un aumento di eventi tromboembolici (RR 1,67) e mortalità per cause cardiovascolari (RR 2.49) rispetto al normopeso.¹⁶⁴

In sintesi, il BMI è una valutazione rapida, che classifica i pazienti con FA in funzione del rischio e può aiutare a identificare i pazienti da candidare a ottimizzazione pre e post procedurale dei fattori di rischio per favorire un esito positivo della procedura.

TYG E TYG-BMI

L'insulino resistenza è una condizione patologica in cui le cellule e i tessuti non riescono a rispondere efficacemente allo stimolo insulinico, che si instaura prevalentemente per un inadeguato introito in eccesso di alimenti ad alto contenuto di grassi, colesterolo e zuccheri. L'insulino resistenza, costituente principale tra i fattori che determinano lo

sviluppo di sindrome metabolica, svolge un ruolo chiave nel favorire l'insorgenza di patologie cardiovascolari: conduce a rimodellamento strutturale atriale, altera l'omeostasi intracellulare di calcio, favorendo l'insorgenza di processi flogistici sistemici, stress ossidativo e meccanismi profibrotici, che collettivamente conducono all'insorgenza di aritmie, anche in assenza di diabete mellito conclamato.¹⁶⁵

L'insulino-resistenza, l'iperglicemia e il diabete conclamato, sono inoltre delle condizioni patologiche che favoriscono una produzione abnorme di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e AGEs (advanced glycation end products). Queste molecole inducono disfunzione mitocondriale e stato di infiammazione cronico sistemico, i quali promuovendo lo sviluppo e la progressione di patologie cardiovascolari, tra cui la FA.¹⁶⁶

In questo contesto emerge l'importanza dell'indice TYG (calcolato come logaritmo naturale del prodotto tra trigliceridemia a digiuno e glicemia a digiuno diviso due), emerso come strumento pragmatico per intercettare la condizione di insulino-resistenza e permettere di stratificare i pazienti in relazione al proprio rischio cardiometabolico. È dunque un marker biochimico semplice, riproducibile, economico che può affiancare la tecnica gold standard.¹⁶⁷

Il gold standard per la valutazione dell'insulino-resistenza è il clamp euglicemico iperinsulinemico, tecnica con cui si quantifica la necessità di glucosio da infondere per mantenere uno stato euglicemico contrastando l'effetto dello stato iperinsulinemico indotto tramite somministrazione esogena di insulina.¹⁶⁸

Nel corso di metanalisi è emerso come valori elevati di tyg correlino con un incremento significativo dell'incidenza di coronaropatia e eventi cardiovascolari: per ogni aumento di 1 unità del TYG, c'è un rispettivo aumento di rischio del 35% e del 23%.¹⁶⁹

L'uso del TYG può essere quindi ampliato nella personalizzazione del profilo cardiometabolico dei pazienti con la fibrillazione atriale. Inoltre, è stato adottato nella valutazione del rischio di recidive aritmiche postprocedurali in quelli sottoposti a prima procedura di ablazione transcatetere con radiofrequenza.

I pazienti che presentano valori significativamente più elevati di TYG sono quelli che tendono a sviluppare più frequentemente tachiaritmie atriali con durata superiore di 30 secondi dopo un periodo libero di almeno 3 mesi entro 1 anno dalla procedura. La

predittività risulta maggiore negli indici che includono anche una valutazione del tessuto adiposo, come il TYG-BMI, o comunque score compositi rispetto al solo TYG.¹⁷⁰

Una valutazione accurata prevede misurazioni seriate del TYG, con misurazioni al basale e nei mesi successivi. Nei pazienti con valori di TYG cumulativo elevato (>2,14) il tasso di recidiva entro 12 mesi è sensibilmente più alto rispetto ai pazienti con valori di TYG minori (<2,07).¹⁷¹

Sfruttando quindi questo marker surrogato è possibile identificare in maniera precoce i pazienti con maggior probabilità di recidiva, ai quali fornire un follow-up intensivo e nei quali soprattutto tentare un approccio sistemico pre operatorio finalizzato all'ottimizzazione del profilo cardiometabolico.

Infine, la rilevanza del TYG-BMI è comprensibile anche dal suo utilizzo nella stratificazione prognostica della mortalità dei pazienti affetti da FA in condizioni critiche, anche se nell'ambito delle cure in terapia intensiva, viene meno la relazione lineare. Infatti si è osservato come anche valori bassi di TYG-BMI, influenzati da BMI bassi perché misurati in pazienti fragili, anziani, malnutriti, possano predire la mortalità.¹⁷²

L'attuale limite nel suo utilizzo è l'assenza di un valore soglia riconosciuto universalmente per definire la presenza o l'assenza di insulino-resistenza. A riguardo, è utile specificare che questa soglia varia in funzione del sesso e dell'età, ma soprattutto dell'etnia: ad esempio in età adolescenziale il cut-off ottimale shifta verso valori più bassi nell'etnia africana (8.15-8.35), mentre virano su valori maggiori nei caucasici e negli ispanici (8.45-8.65).¹⁷³

METS-IR

METS-IR (Metabolic Score for Insulin Resistance) è un indice metabolico altrettanto valido di insulino-resistenza che si calcola sfruttando i valori a digiuno di glicemia e trigliceridemia, il colesterolo HDL e il BMI. È risultato valido in confronto al più complesso clamp euglicemico iperinsulinemico ed offre un'alternativa alle tecniche che si basano sui valori di insulina come l'HOMA-index.

Valori elevati indicano una ridotta sensibilità all'insulina e un rischio maggiore di sviluppare patologie metaboliche: il valore ottimale deve essere inferiore a 50.39, mentre valori superiori indicano una probabile insulino-resistenza.

METS-IR può essere utilizzato per valutare l'insulino-sensibilità, in quanto correla in maniera significativa con il tessuto adiposo viscerale e con il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2. Al tempo stesso, considerati i fattori di calcolo, è utile nella valutazione del profilo cardiometabolico.¹⁷⁴

L'utilizzo del METS-IR si è diffuso anche in studi su soggetti con specifiche patologie cardiovascolari, tra cui la FA.

Analizzando le recidive di aritmie atriali nel follow-up di ablazione transcateretere e includendo gli indici surrogati di insulino-resistenza, si riesce a stratificare meglio i pazienti in funzione del rischio di recidiva postprocedurale. Infatti un profilo cardiometabolico sfavorevole, evidenziato dal METS-IR, classifica il paziente in una fascia con maggior vulnerabilità di recidive.¹⁷⁰

I soggetti che sviluppano recidive presentano valori di METS-IR al basale più elevati, con un aumento del rischio di ricadute proporzionale: per ogni incremento di un'unità di METS-IR, l'HR risulta di 1.0489. Di conseguenza, l'aggiunta di questo indice al classico modello di stratificazione, porta a una riclassificazione significativa dei pazienti, in particolare di quelli contemporaneamente affetti da diabete mellito.¹⁷⁵

NHR

NHR (neutrophil/high-density lipoprotein(HDL)ratio) è un indice surrogato per descrivere lo stato infiammatorio. Insieme al PHR (platelet/HDL ratio) fa parte dei cosiddetti LMII (lipid metabolism-related inflammatory indices) cioè indici che coniugano molecole tipiche dei processi flogistici con altre strettamente legate al metabolismo lipidico: vengono ad essere integrati due dei processi principali coinvolti nello sviluppo e il mantenimento di patologie cardiovascolari.

In aggiunta al ruolo di "trasportatori inversi" di colesterolo, le lipoproteine ad alta intensità (HDL) hanno dimostrato di avere numerose capacità anti-infiammatorie e protettive verso quadri infettivi e anti-ossidanti, interagendo con l'attività neutrofila e piastrinica.¹⁷⁶

Sono indici emergenti in quanto facilmente calcolabili ed economici, oltre ad essere strettamente dipendenti dalla composizione del circolo ematico, che risulta facilmente

alterata nei processi patologici. In generale, sia NHR che PHR sono considerati due indici utili per la valutazione del profilo cardiometabolico individuale, come predittori di sindrome metabolica e rischio cardiovascolare.¹⁷⁷

Il rapporto Neutrofili-HDL ha dimostrato un'importante correlazione con la presenza di sindrome metabolica, infatti i soggetti con tale condizione presentano valori di NHR più elevati rispetto ai soggetti sani. Al tempo stesso è risultato un predittore affidabile di sindrome metabolica, suggerendo quindi la possibilità di adottare tale indice come "screening" in fase iniziale.¹⁷⁸

Il rapporto Piastrine-HDL è risultato invece utile in contesti clinici di disfunzione piastrinica associati a dislipidemia con perdita delle funzioni protettive delle HDL: il quadro risultante pro-trombotico e infiammatorio è quello tipico delle malattie cardiovascolari (CVD). I soggetti con CVD presentano infatti livelli di PHR più elevati rispetto ai soggetti sani, sia valutandone i valori al basale, sia l'andamento nel tempo: più duratura è la persistenza di valori alterati di PHR, più è rilevante l'aumento del rischio cardiovascolare.¹⁷⁹

NLR e PLR

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) e Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) (calcolati tramite i valori della conta assoluta di neutrofili, piastrine e linfociti) sono indici derivati dall'esame emocromocitometrico, facilmente accessibile, che quantificano lo stato infiammatorio sistemico.

L'infiammazione cronica a bassa intensità è considerata un fattore chiave nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle altre patologie cardiovascolari: nella pratica clinica si utilizza la misurazione della PCR ad alta sensibilità, molecola che ne funge da marker.¹⁸⁰

Studi recenti dimostrano come l'NLR possa essere considerato un surrogato dell'hs-CRP, facilmente accessibile, economico e valido sia quando questa non è disponibile, sia con ruolo complementare.¹⁸¹

Questo indice ha dimostrato di essere superiore alla semplice conta dei globuli bianchi nel predire il rischio cardiovascolare e la mortalità. Infatti, in uno studio multicentrico su pazienti sottoposti a differenti trattamenti antineoplastici, dividendo in quartili i pazienti

per valori di NLR, ad ogni aumento di quartile si è osservato un incremento di eventi cardiovascolari maggiori con una percentuale dal 9 al 31%.¹⁸²

Il marker NLR presenta un ampio campo di applicazione, da patologie acute infiammatorie come le miocarditi, a condizioni di flogosi cronica sistemica di basso grado, come l'obesità.¹⁸³

Il PLR inizialmente era stato utilizzato nella valutazione prognostica di pazienti neoplastici, ma negli ultimi anni è emerso come marker per la prognosi di patologie cardiovascolari, incluse le sindromi coronariche acute (ACS), le coronaropatie stabili (CAD) e nel contesto dello stroke ischemico. In queste è risultato un indicatore fortemente legato alla mortalità, utile quindi nella stratificazione dei pazienti per garantire una corretta gestione individuale.^{184,185,186}

Nell'ambito dei pazienti affetti da FA in terapia anticoagulante, NLR (soprattutto) e PLR sono indici adottabili per la stratificazione prognostica dei pazienti in più domini. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 per ogni aumento di 1 unità di NLR si associa aumento significativo di sanguinamenti maggiori (HR 1.6), stroke (HR 1.25), infarto miocardico (HR 1.73) e mortalità per cause cardiovascolari (HR 1.93).¹⁸⁷

In studi di metanalisi, NLR è stato associato anche ad un aumento delle recidive di FA post procedura di ablazione: livelli di NLR elevati correlano con un rischio di recidiva di FA post ablazione del 47% rispetto a soggetti con valori bassi.

Anche valori di PLR elevati nei pazienti affetti da FA correlano con maggior probabilità di trombosi atriale sinistra, ma è necessario ampliare gli studi per poter stabilirne con maggior attendibilità il valore.¹⁸⁸

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di analizzare i profili cardiometabolici dei pazienti con fibrillazione atriale per valutare la presenza di marcatori prognostici che permettano di stratificare i pazienti prima della prospettiva terapeutica.

Comprendere quale sia il ruolo dei fattori di rischio cardiometabolici, e come questi possano influenzare l'efficacia delle procedure di ablazione transcateretere, permetterebbe

al medico di avere uno strumento per rendere la scelta terapeutica per il paziente più consapevole

MATERIALI E METODI

L'analisi è uno studio prospettico osservazionale monocentrico in cui sono stati reclutati 71 soggetti presentanti da ottobre 2025 a maggio 2026, affetti da fibrillazione atriale, ricoverati presso la Clinica di Cardiologia e Aritmologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche-Università Politecnica delle Marche.

La valutazione clinica della composizione corporea è avvenuta nel giorno antecedente l'esecuzione dello studio elettrofisiologico o della procedura di ablazione transcateretere.

Attraverso la bilancia Tanita BC-545N, tramite gli appositi elettrodi, è stata ottenuta la composizione dell'organismo, ottenuta tramite l'analisi dell'impedenza della trasmissione di un segnale elettrico a bassa tensione attraverso i tessuti corporei.

Sono stati raccolti:

- peso misurato
- percentuale di grasso corporeo
- percentuale totale di acqua corporea
- massa muscolare (kg)
- percentuale di grasso segmentario a livello del tronco (considerato grasso viscerale)

Sono stati raccolti inoltre parametri laboratoristici, relativi all'emocromo, al profilo lipidico, al metabolismo glucidico e alla funzione renale.

Sono quindi stati calcolati indici cardio-metabolici come il TyG index, il METS-IR e il NHR.

Per valutare il grado di aderenza alla dieta mediterranea è stato utilizzato il questionario MEDI-LITE: questo permette di valutare il consumo in termini di quantità giornaliere e/o settimanali di 9 gruppi alimentari. I 9 gruppi sono: frutta, verdura, legumi, cereali, pesce, carni e salumi, latte e latticini, alcool ed olio d'oliva. Ciascun gruppo alimentare è

associato ad un punteggio, la cui sommatoria permette di ottenere uno score variabile da 0 (aderenza nulla) a 18 (alta aderenza).

Per indagare l'attività fisica svolta dai pazienti è stato utilizzato il questionario IPAQ. Sebbene non esista uno standard internazionale riguardo lo strumento da adottare per obiettivare il livello di attività fisica di un individuo, il questionario IPAQ è stato utilizzato in numerosi studi e validato nella letteratura scientifica.

Analisi statistiche

L'analisi statistica sulle caratteristiche della popolazione è stata condotta utilizzando GraphPad Prism versione 10.0.0 for Mac, GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA.

È stata effettuata una statistica descrittiva di tutte le variabili categoriche. Le differenze tra i due gruppi sono state effettuate con il t test, assumendo una distribuzione normale delle variabili utilizzate. Considerato il piccolo numero del campione analizzato, non sono state assunte uguali deviazioni standard, utilizzando il test di Welch.

RISULTATI

Sono stati arruolati complessivamente 71 pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA), di cui 50 (70,4%) con FA parossistica e 21 (29,6%) con FA persistente.

Characteristics	Overall (n=71)	Paroxysmal AF (n=50)	Persistent AF (n=21)	p value
Demographic features				
Age — yr	61 ± 17	58 ± 19	66 ± 9,1	* 0,0184
Male Sex – n (%)	51 (72)	39 (78)	12 (57)	
BMI – mean ± SD	27 ± 3,8	26 ± 3,5	28 ± 4,4	ns
Blood test (*10 ³ cells/mm ³) – mean± SD				
White cells	6,3 ±2,2	6,1 ± 2,4	6,7 ± 1,9	ns
Neutrophils	3,9 ± 2	3,8 ± 2,1	4,2 ± 1,7	ns
Lymphocytes	1,7 ± 0,44	1,6 ± 0,44	1,7 ± 0,44	ns
Red blood cells	4831 ± 818	4793 ± 911	4920 ± 544	ns
Platelets	226 ± 50	216 ± 52	250 ± 32	** 0,0014
Metabolism and renal function - mean ± SD				
Glucose	91 ± 17	90 ± 11	94 ± 26	ns
Creatinine	0,93 ± 0,19	0,92 ± 0,15	0,94 ± 0,27	ns
Renal function	82 ± 13	82 ± 12	82 ± 16	ns
Albumine	4,2 ± 0,26	4,3 ± 0,29	4,2 ± 0,18	ns
Lipidic profile - mean ± SD				
Total Colesterol	169 ± 39	167 ± 38	175 ± 40	ns
HDL	55 ± 13	54 ± 12	56 ± 17	ns
LDL	114 ± 37	113 ± 37	119 ± 38	ns
Triglycerides	100 ± 53	95 ± 55	112 ± 46	ns
Cardiometabolics index - mean ± SD				
TyG index	8,3 ± 0,52	8,2 ± 0,52	8,5 ± 0,49	ns
METS-IR	38 ± 6,9	37 ± 5,6	40 ± 9,1	ns
NHR	2,8 ± 1,2	2,7 ± 1,3	2,9 ± 0,97	ns

L'età media della popolazione era pari a 61±17 anni, con una prevalenza del sesso maschile (72%). I pazienti con FA persistente presentavano un'età significativamente maggiore rispetto ai soggetti con FA parossistica (66 ± 9,1 vs 58 ± 19 anni; p=0,0184).

Non sono state osservate differenze significative nella distribuzione del sesso né nell'indice di massa corporea (BMI) tra i due gruppi.

Il profilo lipidico risultava sovrapponibile nei due gruppi. Non sono state osservate differenze significative nei valori di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi.

Analogamente, gli indici cardio-metabolici analizzati (TyG index, METS-IR e NHR) non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i pazienti con FA parossistica e persistente.

L'analisi degli esami ematochimici non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi relativamente alla conta leucocitaria, neutrofili, linfociti ed eritrociti.

I pazienti con FA persistente, presentavano tuttavia una conta piastrinica significativamente più elevata rispetto ai soggetti con FA parossistica (250 ± 32 vs $216 \pm 52 \times 10^3/\text{mm}^3$; p value = 0,0014).

Non sono emerse differenze significative nei parametri di funzione renale, glicemia o albuminemia.

Considerando gli indici infiammatori derivati (NLR, PLR, PHR e VES) non sono state osservate differenze statisticamente significative.

Characteristics	Overall (n=71)	Paroxysmal AF (n=50)	Persistent AF (n=21)	p value
Body composition - mean \pm SD				
Fat mass (%)	26 \pm 9,5	24 \pm 8,7	31 \pm 9,9	* 0,0104
Visceral fat (%)	26 \pm 10	24 \pm 8,6	31 \pm 12	* 0,0359
Lean mass (kg)	57 \pm 11	58 \pm 10	55 \pm 11	ns
Total water (%)	53 \pm 7	55 \pm 6,3	50 \pm 7,6	* 0,0222
Physical Activity mean \pm SD				
Intense (min)	22 \pm 47	22 \pm 50	20 \pm 42	ns
Moderate (min)	87 \pm 127	81 \pm 142	99 \pm 94	Ns
Walking (min)	94 \pm 99	110 \pm 114	61 \pm 41	* 0,0467
Mediterranean diet MEDLITE score	9,8 \pm 2,8	9,8 \pm 2,8	10 \pm 2,9	ns

L'analisi della composizione corporea mediante bioimpedenziometria ha invece evidenziato differenze significative tra i due fenotipi di fibrillazione atriale.

I pazienti con FA persistente presentavano una percentuale di massa grassa significativamente maggiore rispetto ai soggetti con FA parossistica ($31 \pm 9,9\%$ vs $24 \pm 8,7\%$; p value = 0,0104)

Anche il grasso viscerale risultava significativamente più elevato nei pazienti con FA persistente (31 ± 12 vs $24 \pm 8,6$; p value = 0,0359).

Parallelamente, i soggetti con FA persistente mostravano una minore percentuale di acqua corporea totale rispetto ai pazienti con FA parossistica ($50 \pm 7,6\%$ vs $55 \pm 6,3\%$; p value= 0,0222).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella massa magra.

L'aderenza alla dieta mediterranea, valutata mediante score MEDI-LITE, risultava sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi. Il punteggio medio era pari a $9,8 \pm 2,8$ nei pazienti con FA parossistica e $10 \pm 2,9$ nei pazienti con FA persistente, senza differenze statisticamente significative.

Non sono state osservate differenze significative nei minuti settimanali di attività fisica intensa o moderata tra i due gruppi.

Al contrario, i pazienti con FA persistente riferivano un numero significativamente inferiore di minuti dedicati alla camminata rispetto ai pazienti con FA parossistica (61 ± 41 vs 110 ± 114 minuti; p value = 0,0467).

Effettuando l'analisi univariata l'unica variabile significativamente associata alla presenza di FA persistente è stata la percentuale di massa grassa:

Variabile	OR	IC 95%	p
Fat mass(%)	1.07	1.01-1.14	0.023
Visceral fat	1.12	0.97-1.29	0.115
BMI	1.02	0.92-1.14	0.662
Physical activity	0.96	0.74-1.26	0.786
MEDI-LITE	1.11	0.91-1.34	0.306

All'analisi univariata, la percentuale di massa grassa è risultata significativamente associata alla presenza di FA persistente (OR 1,07; IC95% 1,01–1,14; p = 0,023): che per ogni aumento dell' 1% della massa grassa, le odds di avere FA persistente aumentano di circa il 7%.

Effettuando una regressione logistica multivariata, utilizzando come modello le seguenti variabili:

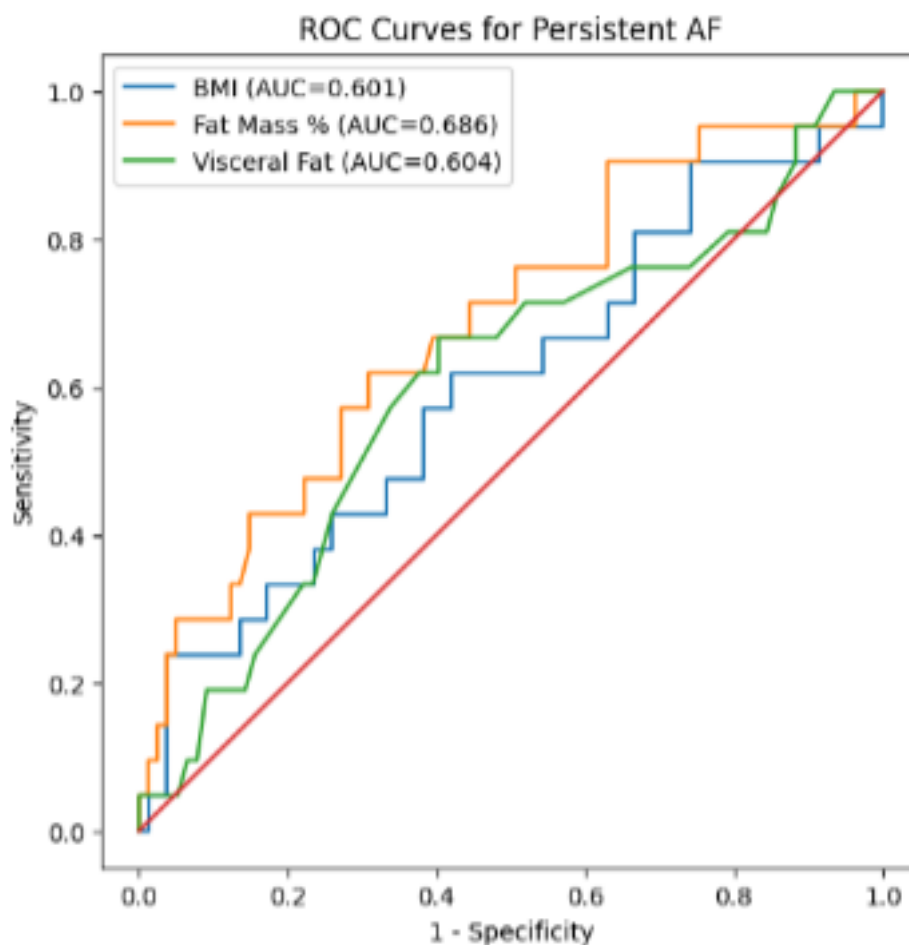
- percentuale di massa grassa
- MEDI-LITE
- BMI

Variabile	OR aggiustato	IC 95%	P value
Fat mass (%)	1.08	1.01-1.16	0.020
MEDI-LITE	1.11	0.90-1.37	0.325
BMI	0.95	0.84-1.08	0.446

Nel modello multivariato aggiustato per BMI e punteggio MEDI-LITE, la massa grassa percentuale ha mantenuto un'associazione indipendente con la FA persistente (OR 1,08; IC95% 1,01–1,16; p value = 0,020).

Al contrario, BMI e aderenza alla dieta mediterranea non sono risultati associati in maniera indipendente al fenotipo di FA.

Questo è interessante perché suggerisce che la composizione corporea può essere considerato un predittore migliore del fenotipo di FA rispetto al semplice BMI.



L'analisi ROC ha mostrato che la percentuale di massa grassa rappresenta il parametro con la maggiore capacità discriminativa nell' identificare i pazienti con FA persistente. Infatti la percentuale di massa grassa ha mostrato una capacità discriminativa moderata ma superiore rispetto al BMI e al grasso viscerale.

Limiti

Le limitazioni di questo studio sono dovute principalmente al piccolo campione analizzato.

Inoltre, non sono disponibili dati di -follow-up per comprendere come la composizione corporea possa influenzare anche la prognosi.

Inoltre, ad oggi non sono disponibili dati clinici rilevanti ai fini dell'inquadramento dei pazienti, in particolare quelli relativi alla terapia farmacologica effettuata dai pazienti al momento della valutazione (in particolare, relativamente alla terapia antilipemizzante o antidiabetica), alla terapia anticoagulante e alle caratteristiche ecografiche della cavità atriale sinistra con relativa frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

CONCLUSIONI

Nella popolazione studiata, i pazienti con fibrillazione atriale persistente risultavano più anziani e caratterizzati da un profilo di composizione corporea meno favorevole, con maggiore adiposità totale e viscerale e minore contenuto di acqua corporea.

L'aderenza alla dieta mediterranea e gli indici cardio-metabolici analizzati non differivano significativamente tra i gruppi.

La massa grassa percentuale è risultata l'unico parametro indipendentemente associato alla presenza di fibrillazione atriale persistente, suggerendo come la composizione corporea possa rappresentare un determinante più rilevante rispetto al solo BMI nella caratterizzazione del fenotipo aritmico.

Dunque nel campione studiato la composizione corporea, ed in particolare la percentuale di massa grassa e il grasso viscerale, è risultata associata al fenotipo persistente di fibrillazione atriale, mentre l'aderenza alla dieta mediterranea non ha mostrato differenze significative tra i gruppi. Tali risultati suggeriscono che la caratterizzazione dell'adiposità

possa fornire informazioni clinicamente rilevanti oltre quelle ottenibili dal solo indice di massa corporea.

La valutazione della composizione corporea mediante bioimpedenziometria potrebbe rappresentare uno strumento utile per identificare i pazienti a maggior rischio di progressione verso forme persistenti di fibrillazione atriale.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Van Gelder, Isabelle C., Michiel Rienstra, Karina V. Bunting, et al. «2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)». *European Heart Journal* 45, fasc. 36 (2024): 3314–414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
- 2- Roth, Gregory A., George A. Mensah, Catherine O. Johnson, et al. «Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019». *Journal of the American College of Cardiology* 76, fasc. 25 (2020): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- 3- Williams, Brent A., Alanna M. Chamberlain, James C. Blankenship, Elaine M. Hylek, e Stephen Voyce. «Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018». *JAMA Network Open* 3, fasc. 8 (2020): e2014874. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.14874>.
- 4-Lippi, Giuseppe, Fabian Sanchis-Gomar, e Gianfranco Cervellin. «Global Epidemiology of Atrial Fibrillation: An Increasing Epidemic and Public Health Challenge». *International Journal of Stroke* 16, fasc. 2 (2021): 217–21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.
- 5-Freeman, James V., Yun Wang, Joseph Akar, Nihar Desai, e Harlan Krumholz. «National Trends in Atrial Fibrillation Hospitalization, Readmission, and Mortality for Medicare Beneficiaries, 1999–2013». *Circulation* 135, fasc. 13 (2017): 1227–39. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022388>.
- 6- Benjamin, Emelia J., Paul Muntner, Alvaro Alonso, et al. «Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association». *Circulation* 139, fasc. 10 (2019). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- 7- Roselli, Carolina, Ida Surakka, Morten S. Olesen, et al. «Meta-Analysis of Genome-Wide Associations and Polygenic Risk Prediction for Atrial Fibrillation in More than 180,000 Cases». *Nature Genetics* 57, fasc. 3 (2025): 539–47. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-02072-3>.
- 8- Joglar, José A., Mina K. Chung, Anastasia L. Armbruster, et al. «2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines». *Circulation* 149, fasc. 1 (2024). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.

9- Arbelo, Elena, Alexandros Protonotarios, Juan R. Gimeno, et al. «2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies». *European Heart Journal* 44, fasc. 37 (2023): 3503–626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.

10- Yoneda, Zachary T., Katherine C. Anderson, Joseph A. Quintana, et al. «Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes». *JAMA Cardiology* 6, fasc. 12 (2021): 1371. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3370>.

11- Cheng, Siyuan, JinZheng He, Yuchen Han, et al. «Global Burden of Atrial Fibrillation/Atrial Flutter and Its Attributable Risk Factors from 1990 to 2021». *Europace* 26, fasc. 7 (2024): euae195. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euae195>.

12- Dewland, Thomas A., Jeffrey E. Olgin, Eric Vittinghoff, e Gregory M. Marcus. «Incident Atrial Fibrillation Among Asians, Hispanics, Blacks, and Whites». *Circulation* 128, fasc. 23 (2013): 2470–77. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449>.

13- Staerk, Laila, Jason A. Sherer, Darae Ko, Emelia J. Benjamin, e Robert H. Helm. «Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes». *Circulation Research* 120, fasc. 9 (2017): 1501–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.

14- Schnabel, Renate B., Xiaoyan Yin, Philimon Gona, et al. «50 Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Framingham Heart Study: A Cohort Study». *The Lancet* 386, fasc. 9989 (2015): 154–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8).

15- Chugh, Sumeet S., Rasmus Havmoeller, Kumar Narayanan, et al. «Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study». *Circulation* 129, fasc. 8 (2014): 837–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.

16- Heeringa, Jan, Deirdre A. M. Van Der Kuip, Albert Hofman, et al. «Prevalence, Incidence and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study». *European Heart Journal* 27, fasc. 8 (2006): 949–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>.

17- Aune, Dagfinn, Yahya Mahamat-Saleh, Elsa Kobeissi, Tingting Feng, Alicia K. Heath, e Imre Janszky. «Blood Pressure, Hypertension and the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies». *European Journal of Epidemiology* 38, fasc. 2 (2023): 145–78. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00914-0>.

18- Nazarzadeh, Milad, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Zeinab Bidel, et al. «Genetic Susceptibility, Elevated Blood Pressure, and Risk of Atrial Fibrillation: A Mendelian

Randomization Study». *Genome Medicine* 13, fasc. 1 (2021): 38.

<https://doi.org/10.1186/s13073-021-00849-3>.

19- Mitchell, Gary F., Ramachandran S. Vasan, Michelle J. Keyes, et al. «Pulse Pressure and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation». *JAMA* 297, fasc. 7 (2007): 709.

<https://doi.org/10.1001/jama.297.7.709>.

20- Kumbhani, Dharam J., Christopher P. Cannon, Craig J. Beavers, et al. «2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease». *Journal of the American College of Cardiology* 77, fasc. 5 (2021): 629–58.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>.

21- Kristensen, Kit Engedal, Cille Cederholm Knage, Liv Havgaard Nyhegn, et al. «Subclinical Atherosclerosis Is Associated with Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis». *EP Europace* 22, fasc. 7 (2020): 991–1000.

<https://doi.org/10.1093/europace/euaa030>.

22- Matsushita, Kunihiro, Yumin Gao, Jonathan Rubin, et al. «Association of Mild Valvular Lesions With Long-Term Cardiovascular Outcomes Among Black Adults». *JAMA Network Open* 5, fasc. 5 (2022): e2211946.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.11946>.

23- Wang, Thomas J., Martin G. Larson, Daniel Levy, et al. «Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality: The Framingham Heart Study». *Circulation* 107, fasc. 23 (2003): 2920–25.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072767.89944.6E>.

24- Valente, Valeria, Giulia Ferrannini, Lina Benson, et al. «Characterizing Atrial Fibrillation in Patients with and Without Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Incidence, Prevalence, and Treatment Strategies». *European Journal of Heart Failure* 27, fasc. 2 (2025): 236–48. <https://doi.org/10.1002/ejhf.3402>.

25- Ha, Jeffrey T., S. Ben Freedman, Dearbhla M. Kelly, et al. «Kidney Function, Albuminuria, and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis». *American Journal of Kidney Diseases* 83, fasc. 3 (2024): 350-359.e1.

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.07.023>.

26- Alonso, Alvaro, Faye L. Lopez, Kunihiro Matsushita, et al. «Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study». *Circulation* 123, fasc. 25 (2011): 2946–53.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>.

27- Klein, Irwin, e Sara Danzi. «Thyroid Disease and the Heart». *Circulation* 116, fasc. 15 (2007): 1725–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>.

28- Huxley, Rachel R., Kristian B. Filion, Suma Konety, e Alvaro Alonso. «Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of

- Atrial Fibrillation». *The American Journal of Cardiology* 108, fasc. 1 (2011): 56–62.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>.
- 29- Dublin, Sascha, Nicole L. Glazer, Nicholas L. Smith, et al. «Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation». *Journal of General Internal Medicine* 25, fasc. 8 (2010): 853–58. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>.
- 30- Nichols, Gregory A., Kyndaron Reinier, e Sumeet S. Chugh. «Independent Contribution of Diabetes to Increased Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation». *Diabetes Care* 32, fasc. 10 (2009): 1851–56. <https://doi.org/10.2337/dc09-0939>.
- 31- Hallström, Sara, Aldina Pivodic, Annika Rosengren, Arndís F. Ólafsdóttir, Ann-Marie Svensson, e Marcus Lind. «Risk Factors for Atrial Fibrillation in People With Type 1 Diabetes: An Observational Cohort Study of 36,258 Patients From the Swedish National Diabetes Registry». *Diabetes Care* 42, fasc. 8 (2019): 1530–38.
<https://doi.org/10.2337/dc18-2457>.
- 32- Wang, T. J., H. Parise, e D. Levy. «Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation». *ACC Current Journal Review* 14, fasc. 3 (2005): 45.
<https://doi.org/10.1016/j.accreview.2005.02.017>.
- 33- Wong, Christopher X., Thomas Sullivan, Michelle T. Sun, et al. «Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation». *JACC: Clinical Electrophysiology* 1, fasc. 3 (2015): 139–52.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.004>.
- 34- Feng, Tingting, Malmo Vegard, Linn B. Strand, et al. «Weight and Weight Change and Risk of Atrial Fibrillation: The HUNT Study». *European Heart Journal* 40, fasc. 34 (2019): 2859–66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz390>.
- 35- Ajufo, Ezimamaka, Shinwan Kany, Joel T. Rämö, et al. «Accelerometer-Measured Sedentary Behavior and Risk of Future Cardiovascular Disease». *Journal of the American College of Cardiology* 85, fasc. 5 (2025): 473–86.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.065>.
- 36- Garnvik, Lars E., Vegard Malmo, Imre Janszky, et al. «Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Outcomes in Individuals with Atrial Fibrillation: The HUNT Study». *European Heart Journal* 41, fasc. 15 (2020): 1467–75.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa032>.
- 37- Malmo, Vegard, Bjarne M. Nes, Brage H. Amundsen, et al. «Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term: A Randomized Trial». *Circulation* 133, fasc. 5 (2016): 466–73.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018220>
- 38- Tilly, Martijn J., Sven Geurts, Fang Zhu, et al. «Autoimmune Diseases and New-Onset Atrial Fibrillation: A UK Biobank Study». *EP Europace* 25, fasc. 3 (2023): 804–11. <https://doi.org/10.1093/europace/euac244>.

- 39- Heijman, Jordi, Niels Voigt, Stanley Nattel, e Dobromir Dobrev. «Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression». *Circulation Research* 114, fasc. 9 (2014): 1483–99.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302226>.
- 40- Haïssaguerre, Michel, Pierre Jaïs, Dipen C. Shah, et al. «Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins». *New England Journal of Medicine* 339, fasc. 10 (1998): 659–66.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199809033391003>.
- 41- Li, Wei-ju, Yong-yi Bai, Hong-yin Zhang, et al. «Additional Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 4, fasc. 2 (2011): 143–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.958405>.
- 42- Lin, Wei-Shiang, Ching-Tai Tai, Ming-Hsiung Hsieh, et al. «Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation Initiated by Non-Pulmonary Vein Ectopy». *Circulation* 107, fasc. 25 (2003): 3176–83. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D>.
- 43- Nattel, S., E. Guasch, I. Savelieva, et al. «Early Management of Atrial Fibrillation to Prevent Cardiovascular Complications». *European Heart Journal* 35, fasc. 22 (2014): 1448–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu028>.
- 44- Moe, G. K., e J. A. Abildskov. «Atrial Fibrillation as a Self-Sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge». *American Heart Journal* 58, fasc. 1 (1959): 59–70.
[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(59\)90274-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90274-1).
- 45- Wijffels, Maurits C. E. F., Charles J. H. J. Kirchhof, Rick Dorland, e Maurits A. Allessie. «Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: A Study in Awake Chronically Instrumented Goats». *Circulation* 92, fasc. 7 (1995): 1954–68.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.7.1954>.
- 46- Christ, T., P. Boknik, S. Wöhr, et al. «L-Type Ca²⁺ Current Downregulation in Chronic Human Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Activity of Protein Phosphatases». *Circulation* 110, fasc. 17 (2004): 2651–57.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145659.80212.6A>.
- 47- Caballero, Ricardo, Marta González De La Fuente, Ricardo Gómez, et al. «In Humans, Chronic Atrial Fibrillation Decreases the Transient Outward Current and Ultrarapid Component of the Delayed Rectifier Current Differentially on Each Atria and Increases the Slow Component of the Delayed Rectifier Current in Both». *Journal of the American College of Cardiology* 55, fasc. 21 (2010): 2346–54.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.028>.
- 48- Voigt, Niels, Jordi Heijman, Anne Trausch, et al. «Impaired Na⁺-Dependent Regulation of Acetylcholine-Activated Inward-Rectifier K⁺ Current Modulates Action Potential Rate Dependence in Patients with Chronic Atrial Fibrillation». *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 61 (agosto 2013): 142–52.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.03.011>.

- 49- Voigt, N., A. Friedrich, M. Bock, et al. «Differential Phosphorylation-Dependent Regulation of Constitutively Active and Muscarinic Receptor-Activated IK_{ACh} Channels in Patients with Chronic Atrial Fibrillation». *Cardiovascular Research* 74, fasc. 3 (2007): 426–37. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.009>.
- 50- Jalife, José, e Kuljeet Kaur. «Atrial Remodeling, Fibrosis, and Atrial Fibrillation». *Trends in Cardiovascular Medicine* 25, fasc. 6 (2015): 475–84. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.12.015>.
- 51- Platonov, Pyotr G., Lubov B. Mitrofanova, Victoria Orshanskaya, e Siew Yen Ho. «Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age». *Journal of the American College of Cardiology* 58, fasc. 21 (2011): 2225–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.061>.
- 52- Li, Danshi, Kaori Shinagawa, Li Pang, et al. «Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on the Development of the Atrial Fibrillation Substrate in Dogs With Ventricular Tachypacing–Induced Congestive Heart Failure». *Circulation* 104, fasc. 21 (2001): 2608–14. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099402>.
- 53- Nattel, Stanley, e Masahide Harada. «Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation». *Journal of the American College of Cardiology* 63, fasc. 22 (2014): 2335–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.555>.
- 54- Allesie, Maurits A., Natasja M. S. De Groot, Richard P. M. Houben, et al. «Electropathological Substrate of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease: Longitudinal Dissociation». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 3, fasc. 6 (2010): 606–15. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.910125>.
- 55- De With, Ruben R., Ömer Erküner, Michiel Rienstra, et al. «Temporal Patterns and Short-Term Progression of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Data from RACE V». *EP Europace* 22, fasc. 8 (2020): 1162–72. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa123>.
- 56- Healey, Jeff S., Stuart J. Connolly, Michael R. Gold, et al. «Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke». *New England Journal of Medicine* 366, fasc. 2 (2012): 120–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>.
- 57- Schnabel, Renate B., Ladislav Pecan, Francisco M. Ojeda, et al. «Gender Differences in Clinical Presentation and 1-Year Outcomes in Atrial Fibrillation». *Heart* 103, fasc. 13 (2017): 1024–30. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310406>.
- 58- Sgreccia, Daria, Marcella Manicardi, Vincenzo Livio Malavasi, et al. «Comparing Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81,462 Patients». *Journal of Clinical Medicine* 10, fasc. 17 (2021): 3979. <https://doi.org/10.3390/jcm10173979>.
- 59- Kloosterman, Mariëlle, Harry J. G. M. Crijns, Bart A. Mulder, et al. «Sex-Related Differences in Risk Factors, Outcome, and Quality of Life in Patients with Permanent

Atrial Fibrillation: Results from the RACE II Study». *EP Europace* 22, fasc. 11 (2020): 1619–27. <https://doi.org/10.1093/europace/euz300>.

60- Schnabel, Renate B., Matthias Michal, Sandra Wilde, et al. «Depression in Atrial Fibrillation in the General Population». *PLoS ONE* 8, fasc. 12 (2013): e79109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079109>.

61- Wynn, G. J., D. M. Todd, M. Webber, et al. «The European Heart Rhythm Association Symptom Classification for Atrial Fibrillation: Validation and Improvement through a Simple Modification». *Europace* 16, fasc. 7 (2014): 965–72. <https://doi.org/10.1093/europace/eut395>.

62- Steg, P. Gabriel, Samir Alam, Chern-En Chiang, et al. «Symptoms, Functional Status and Quality of Life in Patients with Controlled and Uncontrolled Atrial Fibrillation: Data from the RealiseAF Cross-Sectional International Registry». *Heart* 98, fasc. 3 (2012): 195–201. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300550>.

63- Gleason, Kelly T., Saman Nazarian, e Cheryl R. Dennison Himmelfarb. «Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review». *Journal of Cardiovascular Nursing* 33, fasc. 2 (2018): 137–43. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000421>.

64- Dussault, Charles, Hadi Toeg, Meena Nathan, Zhi Jian Wang, Jean-Francois Roux, e Eric Secemsky. «Electrocardiographic Monitoring for Detecting Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 8, fasc. 2 (2015): 263–69. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.114.002521>.

65- Bekwelem, Wobo, Stuart J. Connolly, Jonathan L. Halperin, et al. «Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes». *Circulation* 132, fasc. 9 (2015): 796–803. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243>.

66- Kirchhof, Paulus, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, et al. «2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS». *European Heart Journal* 37, fasc. 38 (2016): 2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.

67- Berg, David D., Christian T. Ruff, e David A. Morrow. «Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation». *Clinical Chemistry* 67, fasc. 1 (2021): 87–95. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa298>.

68- Kvist, Lærke Marius, Nicklas Vinter, Grazina Urbonaviciene, Jes Sanddal Lindholt, Axel Cosmos Pyndt Diederichsen, e Lars Frost. «Diagnostic Accuracies of Screening for Atrial Fibrillation by Cardiac Nurses versus Radiographers». *Open Heart* 6, fasc. 1 (2019): e000942. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000942>.

69- Klein, Allan L., Richard A. Grimm, R. Daniel Murray, et al. «Use of Transesophageal Echocardiography to Guide Cardioversion in Patients with Atrial

- Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 344, fasc. 19 (2001): 1411–20.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441901>.
- 70- Lang, Roberto M., Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, et al. «Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging». *Journal of the American Society of Echocardiography* 28, fasc. 1 (2015): 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- 71- Tops, L. F., M. J. Schalij, e J. J. Bax. «Imaging and Atrial Fibrillation: The Role of Multimodality Imaging in Patient Evaluation and Management of Atrial Fibrillation». *European Heart Journal* 31, fasc. 5 (2010): 542–51.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq005>.
- 72- Khurram, Irfan M., Mohammadali Habibi, Esra Gucuk Ipek, et al. «Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF». *JACC: Cardiovascular Imaging* 9, fasc. 2 (2016): 142–48.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.10.015>.
- 73- Donal, Erwan, Gregory Y. H. Lip, Maurizio Galderisi, et al. «EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the Role of Multi-Modality Imaging for the Evaluation of Patients with Atrial Fibrillation». *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 17, fasc. 4 (2016): 355–83. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>.
- 74- Jabaudon, Denis, Juan Sztajzel, Katia Sievert, Theodor Landis, e Roman Sztajzel. «Usefulness of Ambulatory 7-Day ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation and Flutter After Acute Stroke and Transient Ischemic Attack». *Stroke* 35, fasc. 7 (2004): 1647–51. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000131269.69502.d9>.
- 75- Chung, Mina K., Angela Fagerlin, Paul J. Wang, et al. «Shared Decision Making in Cardiac Electrophysiology Procedures and Arrhythmia Management». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 14, fasc. 12 (2021).
<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007958>.
- 76- Hindricks, Gerhard, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, et al. «2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)». *European Heart Journal* 42, fasc. 5 (2021): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- 77- Pinho-Gomes, Ana-Catarina, Luis Azevedo, Emma Copland, et al. «Blood Pressure-Lowering Treatment for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation: An Individual Participant Data Meta-Analysis». *PLOS Medicine* 18, fasc. 6 (2021): e1003599. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003599>.
- 78- Galzerano, Domenico, Sara Di Michele, Giuseppe Paolisso, et al. «A Multicentre, Randomized Study of Telmisartan versus Carvedilol for Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence in Hypertensive Patients». *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 13, fasc. 4 (2012): 496–503.
<https://doi.org/10.1177/1470320312443909>.

- 79- Coats, Andrew J. S., Stephane Heymans, Dimitrios Farmakis, et al. «Atrial Disease and Heart Failure: The Common Soil Hypothesis Proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology». *European Heart Journal* 43, fasc. 9 (2022): 863–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab834>.
- 80- Groenveld, Hessel F., Harry J. G. M. Crijns, Maarten P. Van Den Berg, et al. «The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation». *Journal of the American College of Cardiology* 58, fasc. 17 (2011): 1795–803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>.
- 81- Pandey, Arjun K., Iva Okaj, Hargun Kaur, et al. «Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Journal of the American Heart Association* 10, fasc. 17 (2021): e022222. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022222>.
- 82- Wang, Allen, Jennifer B. Green, Jonathan L. Halperin, e Jonathan P. Piccini. «Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus». *Journal of the American College of Cardiology* 74, fasc. 8 (2019): 1107–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>.
- 83- Creta, Antonio, Rui Providência, Pedro Adragão, et al. «Impact of Type-2 Diabetes Mellitus on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation (European Observational Multicentre Study)». *The American Journal of Cardiology* 125, fasc. 6 (2020): 901–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.037>.
- 84- Middeldorp, Melissa E., Rajeev K. Pathak, Megan Meredith, et al. «PREVENTion and regReSSive Effect of Weight-Loss and Risk Factor Modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF Study». *EP Europace* 20, fasc. 12 (2018): 1929–35. <https://doi.org/10.1093/europace/euy117>.
- 85- Takahashi, Yoshihide, Junichi Nitta, Atsushi Kobori, et al. «Alcohol Consumption Reduction and Clinical Outcomes of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 14, fasc. 6 (2021): e009770. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009770>.
- 86- Pisters, Ron, Deirdre A. Lane, Robby Nieuwlaat, Cees B. De Vos, Harry J. G. M. Crijns, e Gregory Y. H. Lip. «A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation». *Chest* 138, fasc. 5 (2010): 1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
- 87- Friberg, L., N. Hammar, e M. Rosenqvist. «Stroke in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation». *European Heart Journal* 31, fasc. 8 (2010): 967–75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599>.
- 88- Hart, Robert G., Lesly A. Pearce, e Maria I. Aguilar. «Meta-Analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation». *Annals of Internal Medicine* 146, fasc. 12 (2007): 857–67. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.

- 89- Tomasdottir, Maria, Leif Friberg, Ziad Hijazi, Johan Lindbäck, e Jonas Oldgren. «Risk of Ischemic Stroke and Utility of CHA₂ DS₂ -VASc Score in Women and Men with Atrial Fibrillation». *Clinical Cardiology* 42, fasc. 10 (2019): 1003–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23257>.
- 90- Patel, Manesh R., Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, et al. «Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 365, fasc. 10 (2011): 883–91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
- 91- Giugliano, Robert P., Christian T. Ruff, Eugene Braunwald, et al. «Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 369, fasc. 22 (2013): 2093–104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
- 92- Malhotra, Konark, Muhammad F. Ishfaq, Nitin Goyal, et al. «Oral Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Neurology* 92, fasc. 21 (2019). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007534>.
- 93- Wang, Tracy Y., Lars G. Svensson, Jun Wen, et al. «Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve». *NEJM Evidence* 2, fasc. 7 (2023). <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300067>.
- 94- Yao, Xiaoxi, Nilay D. Shah, Lindsey R. Sangaralingham, Bernard J. Gersh, e Peter A. Noseworthy. «Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction». *Journal of the American College of Cardiology* 69, fasc. 23 (2017): 2779–90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600>.
- 95- Senoo, Keitaro, Gregory Y. H. Lip, Deirdre A. Lane, Harry R. Büller, e Dipak Kotecha. «Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulated Patients According to the Type of Atrial Fibrillation: AMADEUS Trial». *Stroke* 46, fasc. 9 (2015): 2523–28. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009487>.
- 96- Glikson, Michael, Rafael Wolff, Gerhard Hindricks, et al. «EHRA/EAPCI Expert Consensus Statement on Catheter-Based Left Atrial Appendage Occlusion – an Update». *EP Europace* 22, fasc. 2 (2020): 184–184. <https://doi.org/10.1093/europace/euz258>.
- 97- Whitlock, Richard P., Jessica Vincent, Mary Helen Blackall, et al. «Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II)». *Canadian Journal of Cardiology* 29, fasc. 11 (2013): 1443–47. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.06.015>.
- 98- Chao, Tze-Fan, Gregory Lip, Yenn-Jiang Lin, et al. «Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors». *Thrombosis and Haemostasis* 47, fasc. 04 (2018): 768–77. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636534>.
- 99- Kirchhof, Paulus, Sylvia Haas, Pierre Amarenco, et al. «Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation

Anticoagulated With Rivaroxaban». *Journal of the American Heart Association* 9, fasc. 5 (2020): e009530. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009530>.

100- Nelson, Winnie W., François Laliberté, Aarti A. Patel, et al. «Stroke Risk Reduction Outweighed Bleeding Risk Increase from Vitamin K Antagonist Treatment among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with High Stroke Risk and Low Bleeding Risk». *Current Medical Research and Opinion* 33, fasc. 4 (2017): 631–38. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1275936>.

101- Ulimoen, Sara R., Steve Enger, Jonas Carlson, et al. «Comparison of Four Single-Drug Regimens on Ventricular Rate and Arrhythmia-Related Symptoms in Patients With Permanent Atrial Fibrillation». *The American Journal of Cardiology* 111, fasc. 2 (2013): 225–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.020>.

102- Nikolaidou, T., e K. S. Channer. «Chronic Atrial Fibrillation: A Systematic Review of Medical Heart Rate Control Management». *Postgraduate Medical Journal* 85, fasc. 1004 (2009): 303–12. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068908>.

103- Koldenhof, Tim, Petra E. P. J. Wijtvliet, Nikki A. H. A. Pluymaekers, et al. «Rate Control Drugs Differ in the Prevention of Progression of Atrial Fibrillation». *EP Europace* 24, fasc. 3 (2022): 384–89. <https://doi.org/10.1093/europace/euab191>.

104- Ziff, Oliver J., Deirdre A. Lane, Monica Samra, et al. «Safety and Efficacy of Digoxin: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Controlled Trial Data». *BMJ*, 30 agosto 2015, h4451. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4451>.

105- Lim, K. T., M. J. E. Davis, A. Powell, et al. «Ablate and Pace Strategy for Atrial Fibrillation: Long-Term Outcome of AIRCRAFT Trial». *Europace* 9, fasc. 7 (2007): 498–505. <https://doi.org/10.1093/europace/eum091>.

106- Pluymaekers, Nikki A. H. A., Elton A. M. P. Dudink, Justin G. L. M. Luermans, et al. «Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 380, fasc. 16 (2019): 1499–508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900353>.

107- Nuotio, Ilpo, Juha E. K. Hartikainen, Toni Grönberg, Fausto Biancari, e K. E. Juhani Airaksinen. «Time to Cardioversion for Acute Atrial Fibrillation and Thromboembolic Complications». *JAMA* 312, fasc. 6 (2014): 647. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3824>.

108- Garg, Aatish, Monica Khunger, Sinziana Seicean, Mina K. Chung, e Patrick J. Tchou. «Incidence of Thromboembolic Complications Within 30 Days of Electrical Cardioversion Performed Within 48 Hours of Atrial Fibrillation Onset». *JACC: Clinical Electrophysiology* 2, fasc. 4 (2016): 487–94. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.01.018>.

109- Inácio, José Francisco Secorun, Michele Dos Santos Gomes Da Rosa, Julie Shah, et al. «Monophasic and Biphasic Shock for Transthoracic Conversion of Atrial

Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Resuscitation* 100 (marzo 2016): 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.12.009>.

110- Müssigbrodt, Andreas, Silke John, Jędrzej Kosiuk, Sergio Richter, Gerhard Hindricks, e Andreas Bollmann. «Vernakalant-Facilitated Electrical Cardioversion: Comparison of Intravenous Vernakalant and Amiodarone for Drug-Enhanced Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation after Failed Electrical Cardioversion». *Europace* 18, fasc. 1 (2016): 51–56. <https://doi.org/10.1093/europace/euv194>.

111- Climent, Vicente E., Francisco Marín, Luis Mainar, et al. «Effects of Pretreatment with Intravenous Flecainide on Efficacy of External Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation». *Pacing and Clinical Electrophysiology* 27, fasc. 3 (2004): 368–72. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2004.00444.x>.

112- Um, Kevin J., William F. McIntyre, Jeff S. Healey, et al. «Pre- and Post-Treatment with Amiodarone for Elective Electrical Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis». *EP Europace* 21, fasc. 6 (2019): 856–63. <https://doi.org/10.1093/europace/euy310>.

113- Voskoboinik, Aleksandr, Elana Kalman, George Plunkett, et al. «A Comparison of Early versus Delayed Elective Electrical Cardioversion for Recurrent Episodes of Persistent Atrial Fibrillation: A Multi-Center Study». *International Journal of Cardiology* 284 (giugno 2019): 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.068>.

114- Rienstra, Michiel, Anne H. Hobbelt, Marco Alings, et al. «Targeted Therapy of Underlying Conditions Improves Sinus Rhythm Maintenance in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: Results of the RACE 3 Trial». *European Heart Journal* 39, fasc. 32 (2018): 2987–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx739>.

115- Calkins, Hugh, Matthew R. Reynolds, Peter Spector, et al. «Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses». *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2, fasc. 4 (2009): 349–61. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.108.824789>.

116- Mont, Lluís, Felipe Bisbal, Antonio Hernández-Madrid, et al. «Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: A Multicentre, Randomized, Controlled Trial (SARA Study)». *European Heart Journal* 35, fasc. 8 (2014): 501–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx457>.

117- Morillo, Carlos A., Atul Verma, Stuart J. Connolly, et al. «Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2): A Randomized Trial». *JAMA* 311, fasc. 7 (2014): 692. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.467>.

118- Andrade, Jason G., George A. Wells, Marc W. Deyell, et al. «Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 384, fasc. 4 (2021): 305–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029980>.

- 119- Oral, Hakan, Carlo Pappone, Aman Chugh, et al. «Circumferential Pulmonary-Vein Ablation for Chronic Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 354, fasc. 9 (2006): 934–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050955>.
- 120- Duytschaever, Mattias, Anthony Demolder, Thomas Phlips, et al. «Pulmonary Vein Isolation With vs. without Continued Antiarrhythmic Drug Treatment in Subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): Results from a Multicentre Randomized Trial». *European Heart Journal* 39, fasc. 16 (2018): 1429–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx666>.
- 121- Sticherling, Christian, Francisco Marin, David Birnie, et al. «Antithrombotic Management in Patients Undergoing Electrophysiological Procedures: A European Heart Rhythm Association (EHRA) Position Document Endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)». *EP Europace* 17, fasc. 8 (2015): 1197–214. <https://doi.org/10.1093/europace/euv190>.
- 122- Osmancik, Pavel, Tomas Roubicek, Stepan Havranek, et al. «Catheter Ablation vs Lifestyle Modification With Antiarrhythmic Drugs to Treat Atrial Fibrillation». *JACC* 86, fasc. 1 (2025): 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.042>.
- 123- Heijman, Jordi, Dominik Linz, e Ulrich Schotten. «Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities». *Annual Review of Physiology* 83, fasc. 1 (2021): 83–106. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031720-085307>.
- 124- Fabritz, Larissa, Harry J. G. M. Crijns, Eduard Guasch, et al. «Dynamic Risk Assessment to Improve Quality of Care in Patients with Atrial Fibrillation: The 7th AFNET/EHRA Consensus Conference». *EP Europace* 23, fasc. 3 (2021): 329–44. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa279>.
- 125- Yan, Hui, Yi-Xiu Du, Fang-Qin Wu, Xiao-Ying Lu, Ru-Ming Chen, e Yu Zhang. «Effects of Nurse-Led Multidisciplinary Team Management on Cardiovascular Hospitalization and Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: Randomized Controlled Trial». *International Journal of Nursing Studies* 127 (marzo 2022): 104159. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.104159>.
- 126- Troughton, Richard W., Craig R. Asher, e Allan L. Klein. «The Role of Echocardiography in Atrial Fibrillation and Cardioversion». *Heart* 89, fasc. 12 (2003): 1447–54. <https://doi.org/10.1136/heart.89.12.1447>.
- 127- *WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*. 1st ed. World Health Organization, 2020.
- 128- Garcia, Leandro, Matthew Pearce, Ali Abbas, et al. «Non-Occupational Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease, Cancer and Mortality Outcomes: A Dose-Response Meta-Analysis of Large Prospective Studies». *British Journal of Sports Medicine* 57, fasc. 15 (2023): 979–89. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105669>.

- 129- In Collaboration With the American College of Sports Medicine, Paul D. Thompson, Barry A. Franklin, et al. «Exercise and Acute Cardiovascular Events: Placing the Risks Into Perspective: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology». *Circulation* 115, fasc. 17 (2007): 2358–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181485>.
- 130- Joisten, Christine, Anja Hirschmüller, Pascal Bauer, et al. «Sports Preparticipation Evaluation for Healthy Adults: A Consensus-Based German Guideline». *Sports Medicine* 55, fasc. 8 (2025): 1827–51. <https://doi.org/10.1007/s40279-025-02230-5>.
- 131- Pedersen, B. K., e B. Saltin. «Exercise as Medicine – Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in 26 Different Chronic Diseases». *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 25, fasc. S3 (2015): 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.
- 132- Rossi, Michele, Tommaso Bucci, Enrico Tartaglia, et al. «Physical Activity and Risk of Adverse Events in Atrial Fibrillation: Evidence from European and Asian Cohorts». *Europace* 28, fasc. 2 (2026): euag032. <https://doi.org/10.1093/europace/euag032>.
- 133- Liu, Jingzhe, Guangdi Xi, Dexin Chen, Jianan Xu, Meng Liu, e Fuguo Yang. «Developing a theory-based intervention to enhance physical activity in older adults with atrial fibrillation and frailty: a behavior change wheel approach». *Frontiers in Public Health* 13 (novembre 2025): 1677729. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1677729>.
- 134- Pathak, Rajeev K., Adrian Elliott, Melissa E. Middeldorp, et al. «Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation». *Journal of the American College of Cardiology* 66, fasc. 9 (2015): 985–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.488>.
- 135- Gessler, Nele, Stephan Willems, Daniel Steven, et al. «Supervised Obesity Reduction Trial for AF Ablation Patients: Results from the SORT-AF Trial». *EP Europace* 23, fasc. 10 (2021): 1548–58. <https://doi.org/10.1093/europace/euab122>.
- 136- Imamura, Fumiaki, Renata Micha, Jason H. Y. Wu, et al. «Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Feeding Trials». *PLOS Medicine* 13, fasc. 7 (2016): e1002087. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002087>.
- 137- Qian, Frank, Andres Ardisson Korat, Vasanti Malik, e Frank B. Hu. «Metabolic Effects of Monounsaturated Fatty Acid–Enriched Diets Compared With Carbohydrate or Polyunsaturated Fatty Acid–Enriched Diets in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Diabetes Care* 39, fasc. 8 (2016): 1448–57. <https://doi.org/10.2337/dc16-0513>.
- 138- Reynolds, Andrew, Jim Mann, John Cummings, Nicola Winter, Evelyn Mete, e Lisa Te Morenga. «Carbohydrate Quality and Human Health: A Series of Systematic Reviews

and Meta-Analyses». *The Lancet* 393, fasc. 10170 (2019): 434–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31809-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31809-9).

139- Naghshi, Sina, Omid Sadeghi, Walter C. Willett, e Ahmad Esmailzadeh. «Dietary Intake of Total, Animal, and Plant Proteins and Risk of All Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies». *BMJ*, 22 luglio 2020, m2412. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2412>.

140- Koch, Caroline A., Emilie W. Kjeldsen, e Ruth Frikke-Schmidt. «Vegetarian or Vegan Diets and Blood Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Trials». *European Heart Journal* 44, fasc. 28 (2023): 2609–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad211>.

141- Rossi, Laura, Sibilla Berni Canani, Laura Censi, et al. «The 2018 Revision of Italian Dietary Guidelines: Development Process, Novelty, Main Recommendations, and Policy Implications». *Frontiers in Nutrition* 9 (marzo 2022): 861526. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.861526>.

142- Shan, Zhilei, Yanping Li, Megu Y. Baden, et al. «Association Between Healthy Eating Patterns and Risk of Cardiovascular Disease». *JAMA Internal Medicine* 180, fasc. 8 (2020): 1090. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2176>.

143- Writing Committee Members, Roger S. Blumenthal, Pamela B. Morris, et al. «2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines». *Circulation* 153, fasc. 17 (2026). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001423>.

144- Sofi, Francesco, Daniela Martini, Donato Angelino, et al. «Mediterranean Diet: Why a New Pyramid? An Updated Representation of the Traditional Mediterranean Diet by the Italian Society of Human Nutrition (SINU)». *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 35, fasc. 8 (2025): 103919. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103919>.

145- Martínez-González, Miguel A., Alfredo Gea, e Miguel Ruiz-Canela. «The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: A Critical Review». *Circulation Research* 124, fasc. 5 (2019): 779–98. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313348>.

146- Volpe, Roberto, Marco Matteo Ciccone, Barbara Pala, et al. «Effectiveness of Mediterranean Diet for the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis Featured in the Italian National Guidelines “La Dieta Mediterranea”». *Nutrition* 148 (agosto 2026): 113038. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.113038>.

147- Pignatelli, Pasquale, Daniele Pastori, Tommasa Vicario, et al. «Relationship between Mediterranean Diet and Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Taking Vitamin K Antagonists». *Europace* 17, fasc. 8 (2015): 1223–28. <https://doi.org/10.1093/europace/euv127>.

- 148- Voskoboinik, Aleksandr, Jonathan M. Kalman, Anurika De Silva, et al. «Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation». *New England Journal of Medicine* 382, fasc. 1 (2020): 20–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>.
- 149- Schoettl, Theresa, Ingrid P. Fischer, e Siegfried Ussar. «Heterogeneity of Adipose Tissue in Development and Metabolic Function». *Journal of Experimental Biology* 221, fasc. Suppl_1 (2018): jeb162958. <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>.
- 150- Neeland, Ian J., Robert Ross, Jean-Pierre Després, et al. «Visceral and Ectopic Fat, Atherosclerosis, and Cardiometabolic Disease: A Position Statement». *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7, fasc. 9 (2019): 715–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1).
- 151 -Neeland, Ian J., Paul Poirier, e Jean-Pierre Després. «Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management». *Circulation* 137, fasc. 13 (2018): 1391–406. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>.
- 152- Shah, Ravi V., Venkatesh L. Murthy, Siddique A. Abbasi, et al. «Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index». *JACC: Cardiovascular Imaging* 7, fasc. 12 (2014): 1221–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.017>.
- 153- Brown, Todd M., Quinn R. Pack, Ellen Aberegg, et al. «Core Components of Cardiac Rehabilitation Programs: 2024 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation». *Circulation* 150, fasc. 18 (2024). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001289>.
- 154- Camm, C. Fielder, Ben Lacey, M. Sofia Massa, et al. «Independent Effects of Adiposity Measures on Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: A Study of 0.5 Million Individuals». *International Journal of Epidemiology* 51, fasc. 3 (2022): 984–95. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab184>.
- 155- Sacks, Harold S., John N. Fain, Ben Holman, et al. «Uncoupling Protein-1 and Related Messenger Ribonucleic Acids in Human Epicardial and Other Adipose Tissues: Epicardial Fat Functioning as Brown Fat». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94, fasc. 9 (2009): 3611–15. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0571>.
- 156- Iacobellis, Gianluca. «Epicardial Adipose Tissue in Contemporary Cardiology». *Nature Reviews Cardiology* 19, fasc. 9 (2022): 593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>.
- 157- Shu, Hongyang, Jia Cheng, Na Li, et al. «Obesity and Atrial Fibrillation: A Narrative Review from Arrhythmogenic Mechanisms to Clinical Significance». *Cardiovascular Diabetology* 22, fasc. 1 (2023): 192. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01913-5>.
- 160- Gawalko, Monika, Arnela Saljic, Na Li, et al. «Adiposity-Associated Atrial Fibrillation: Molecular Determinants, Mechanisms, and Clinical Significance».

Cardiovascular Research 119, fasc. 3 (2023): 614–30.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvac093>.

161- Mahajan, Rajiv, Dennis H. Lau, Anthony G. Brooks, et al. «Atrial Fibrillation and Obesity». *JACC: Clinical Electrophysiology* 7, fasc. 5 (2021): 630–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.015>.

162--Di Angelantonio, Emanuele, Shilpa N. Bhupathiraju, David Wormser, et al. «Body-Mass Index and All-Cause Mortality: Individual-Participant-Data Meta-Analysis of 239 Prospective Studies in Four Continents». *The Lancet* 388, fasc. 10046 (2016): 776–86.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).

163- Bell, Joshua A., David Carslake, Linda M. O’Keeffe, et al. «Associations of Body Mass and Fat Indexes With Cardiometabolic Traits». *Journal of the American College of Cardiology* 72, fasc. 24 (2018): 3142–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.066>.

164- Zhu, Wengen, Rong Wan, Fuwei Liu, et al. «Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review». *Journal of the American Heart Association* 5, fasc. 9 (2016): e004006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004006>.

165- Chan, Yi-Hsin, Gwo-Jyh Chang, Ying-Ju Lai, et al. «Atrial Fibrillation and Its Arrhythmogenesis Associated with Insulin Resistance». *Cardiovascular Diabetology* 18, fasc. 1 (2019): 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0928-8>.

166- Karam, Basil S., Alejandro Chavez-Moreno, Wonjoon Koh, Joseph G. Akar, e Fadi G. Akar. «Oxidative Stress and Inflammation as Central Mediators of Atrial Fibrillation in Obesity and Diabetes». *Cardiovascular Diabetology* 16, fasc. 1 (2017): 120. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0604-9>.

167- Guerrero-Romero, Fernando, Luis E. Simental-Mendía, Manuel González-Ortiz, et al. «The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95, fasc. 7 (2010): 3347–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>.

168- Tam, Charmaine S., Wenting Xie, William D. Johnson, William T. Cefalu, Leanne M. Redman, e Eric Ravussin. «Defining Insulin Resistance From Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamps». *Diabetes Care* 35, fasc. 7 (2012): 1605–10. <https://doi.org/10.2337/dc11-2339>.

169- Liu, Xiao, Ziqi Tan, Yuna Huang, et al. «Relationship between the Triglyceride-Glucose Index and Risk of Cardiovascular Diseases and Mortality in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Cardiovascular Diabetology* 21, fasc. 1 (2022): 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01546-0>.

170- Wang, Zhe, Haoming He, Yingying Xie, et al. «Non-Insulin-Based Insulin Resistance Indexes in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence Following Ablation: A

Retrospective Study». *Cardiovascular Diabetology* 23, fasc. 1 (2024): 87. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02158-6>.

171- Yan, Qing, Jia-Qi Liang, Yi-De Yuan, et al. «Association between the Cumulative Triglyceride-Glucose Index and the Recurrence of Atrial Fibrillation after Radiofrequency Catheter Ablation». *Journal of Geriatric Cardiology* 21, fasc. 2 (2024): 200–210. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2024.02.005>.

172- Hu, Yi, Yiting Zhao, Jing Zhang, e Chaomin Li. «The Association between Triglyceride Glucose-Body Mass Index and All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Study from MIMIC-IV Database». *Cardiovascular Diabetology* 23, fasc. 1 (2024): 64. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02153-x>.

173- Moon, Shinje, Joon-Sung Park, e Youhern Ahn. «The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents». *Journal of Korean Medical Science* 32, fasc. 3 (2017): 427. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.427>.

174- Bello-Chavolla, Omar Yaxmehen, Paloma Almeda-Valdes, Donaji Gomez-Velasco, et al. «METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes». *European Journal of Endocrinology* 178, fasc. 5 (2018): 533–44. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0883>.

175- Luo, Yan, Duan Luo, Guoshu Yang, et al. «The Effect of Non-Insulin-Based Insulin Resistance Indices on the Prediction of Recurrence in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation». *Cardiovascular Diabetology* 23, fasc. 1 (2024): 291. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02388-8>.

176- Tanaka, Sébastien, David Couret, Alexy Tran-Dinh, et al. «High-Density Lipoproteins during Sepsis: From Bench to Bedside». *Critical Care* 24, fasc. 1 (2020): 134. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02860-3>.

177- Song, Yi, Ying Zhao, Yan Shu, et al. «Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study». *Frontiers in Endocrinology* 14 (febbraio 2023): 1100453. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1100453>.

178- Mottillo, Salvatore, Kristian B. Filion, Jacques Genest, et al. «The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk». *Journal of the American College of Cardiology* 56, fasc. 14 (2010): 1113–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>.

179- Luo, Honglian, Gang Li, Yan Chen, Yun Shen, e Wei Shen. «Association of platelet-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and its cumulative exposure with cardiovascular disease risk: a prospective cohort study in Chinese population». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 12 (maggio 2025): 1580359. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1580359>.

- 180- Mensah, George A., Natalie Arnold, Sumanth D. Prabhu, Paul M. Ridker, e Francine K. Welty. «Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement». *JACC* 87, fasc. 11 (2026): 1381–404. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.047>.
- 181- Welty, Francine K., Essa Hariri, Abdul Aziz Asbeutah, et al. «Regression of Coronary Fatty Plaque and Risk of Cardiac Events According to Blood Pressure Status: Data From a Randomized Trial of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid in Patients With Coronary Artery Disease». *Journal of the American Heart Association* 12, fasc. 18 (2023): e030071. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030071>.
- 182- Adamstein, Nicholas H., Jean G. MacFadyen, Lynda M. Rose, et al. «The Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Incident Atherosclerotic Events: Analyses from Five Contemporary Randomized Trials». *European Heart Journal* 42, fasc. 9 (2021): 896–903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1034>.
- 183- Gomez-Casado, Gema, Andres Jimenez-Gonzalez, Alba Rodriguez-Muñoz, et al. «Neutrophils as Indicators of Obesity-associated Inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis». *Obesity Reviews* 26, fasc. 3 (2025): e13868. <https://doi.org/10.1111/obr.13868>.
- 184- Yu, Hengxu, Shitao Li, Yutong Wu, e Xiangpeng Ren. «Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio for Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Clinical Cardiology* 48, fasc. 10 (2025): e70215. <https://doi.org/10.1002/clc.70215>.
- 185- Qiu, Zhiqiang, Yu Jiang, Xinghua Jiang, et al. «Relationship Between Platelet to Lymphocyte Ratio and Stable Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Observational Studies». *Angiology* 71, fasc. 10 (2020): 909–15. <https://doi.org/10.1177/0003319720943810>.
- 186- Sharma, Divyansh, e Sonu M. M. Bhaskar. «Prognostic Role of the Platelet-Lymphocyte Ratio in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Reperfusion Therapy: A Meta-Analysis». *Journal of Central Nervous System Disease* 14 (aprile 2022): 11795735221110373. <https://doi.org/10.1177/11795735221110373>.
- 187- Fagundes, Antonio, Christian T. Ruff, David A. Morrow, et al. «Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Clinical Outcomes in 19,697 Patients with Atrial Fibrillation: Analyses from ENGAGE AF- TIMI 48 Trial». *International Journal of Cardiology* 386 (settembre 2023): 118–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.05.031>.
- 188- Chen, Xiaomei, Xuge Zhang, Xiang Fang, e Shenghong Feng. «Association of inflammatory markers with clinical outcomes in atrial fibrillation: a meta-analysis». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 12 (dicembre 2025): 1504163. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1504163>.