

FYSISK AKTIVITET OG EFFEKT PÅ HJERTESYKDOM OG DØD

Bente Morseth^{1,2}, Maja-Lisa Løchen^{1,3}. ¹Institutt for samfunnsmedisin, ²Institutt for idrettsfag, UiT Norges arktiske universitet, ³Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge

Helt siden 1700-tallet har man kjent til at fysisk aktivitet har gunstig effekt på mennesker med koronar hjertesykdom, og i dag anbefales en aktiv livsstil som et ledd i forebygging av hjerte- og karsykdom. Anbefalingene er fundert på en etter hvert stor mengde dokumentasjon som samlet viser at fysisk aktivitet reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom og prematur død. I denne artikkelen vil vi kort oppsummere forskningen som ligger til grunn for det man i dag ser på som en etablert sammenheng, med fokus på primærforebygging og harde endepunkter som koronarsykdom og død.

Selv om det i dag er enighet om at fysisk aktivitet har gunstige effekter på hjertesykdom og død, er det fremdeles noen aspekter ved den etablerte sammenhengen som ikke er fullstendig kartlagt, og vi vil her se nærmere på noen av disse aspektene. Man vet fremdeles ikke nok om hvor mye fysisk aktivitet som kreves for å oppnå en effekt, og gjeldende forskning krever noen metodiske betraktninger omkring begrepene sammenheng i motsetning til årsak-effekt. De biologiske mekanismer som kan forklare sammenhengene er heller ikke fullt ut kjent. Videre har det i senere tid kommet forskning som viser at fysisk aktivitet muligens kan medføre negative helseeffekter, eksempelvis atrieflimmet og plutselig død. Til sist vil vi se nærmere på nyere forskning som antyder at fysisk aktivitet i en andel av befolkningen gir uønsket respons. Vi vil ikke komme inn på fysisk aktivitet og trening i behandling av hjertesykdom, da dette er

dekket på en utmerket måte i et tidligere nummer av *Hjerteforum*.

Fysisk aktivitet, hjerteinfarkt og kardiovaskulær mortalitet

De første epidemiologiske studiene som viste at fysisk aktivitet beskytter mot hjerteinfarkt og død ble gjennomført på 1950-tallet, og en av de var en av de tidligste tverrsnittsstudiene av engelske busskonduktører og sjåfører [1]. De stillesittende bussjåførene hadde dobbelt så høy risiko for hjerteinfarkt og død som konduktørene som gikk trappene i de engelske bussene hele dagen. Paffenbarger og medarbeidere viste liknende resultater fra amerikanske studier [2]. Etter som fysisk aktivitet i fritiden ble mer vanlig, kom epidemiologiske studier som viste liknende resultater basert på fritidsaktivitet, og den kjente *Harvard Alumni Study* viste en invers sammenheng mellom tilfeller av hjerteinfarkt og totalt energiforbruk (< 500–2000 kcal/uke) [3]. Fysisk inaktivitet viste seg å være en uavhengig risikofaktor, og de negative effektene av inaktivitet på hjertesykdom og død var på linje med røyking, kolesterol og hypertensjon.

Studier av fysisk aktivitet og hjertesykdom inkluderte de første tiårene nesten utelukkende menn. Etter hvert ble det publisert flere studier med kvinner, og den inverse sammenhengen mellom fysisk aktivitet og hjerteinfarkt og død ble funnet også blant kvinner. Dette kan eksemplifiseres ved en nyere studie av 71 000 amerikanske kvinner [4] som viser at risiko for hjerteinfarkt og fatal koronarsykdom øker med synkende aktivitetsnivå og er høyest blant dem som bruker mye tid til stillesitting. Studien viser videre at fysisk aktivitet og stillesitting er uavhengig av hverandre. I dag har vi en

Korrespondanse:
Bente Morseth
Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet
9037 Tromsø, Norway
E-post: bente.morseth@uit.no
Telephone +47 77 66 07 69

rekke studier av den inverse sammenhengen mellom fysisk aktivitet og hjertesykdom og mortalitet, og oversiktsartikler viser at sammenhengene er robuste og konsistente [5-7].

Mangler ved gjeldende kunnskap

I motsetning til fysisk aktivitet i fritiden ser det ut som fysisk aktivitet i arbeid kan ha ugunstige effekter på hjertesykdom og død [8] og kanskje andre mekanismer. I en dansk undersøkelse hadde menn som var lite aktive på fritiden og meget aktive i arbeid, økt risiko for hjerte- og karsykdom og total mortalitet [9]. Til tross for at de aller første epidemiologiske undersøkelsene fokuserte på yrkesaktivitet, er virkningen av en aktiv arbeidshverdag lite studert de senere årene, og de nevnte funnene bør følges opp med ytterligere forskning.

En svakhet ved de aller fleste epidemiologiske studiene er at de er basert på selvrapportert fysisk aktivitet, fortrinnsvis spørreskjema. Helt nylig har flere store studier (blant annet *NHANES* og *Women's Health Study*) nå tatt i bruk objektive målemetoder som bevegelsessensorer. Dersom man antar at studiedeltakere har en tendens til å overrapportere sitt aktivitetsnivå, er det grunn til å anta at man med mer objektive målemetoder vil finne sterkere effekter av fysisk aktivitet.

Videre er de fleste av kohortstudiene som utgjør grunnlaget for ovennevnte sammenhenger, basert på ett enkelt punkttestimat av fysisk aktivitet. Få av studiene har undersøkt endringer i fysisk aktivitet. Veldig mange av funnene er således basert på antagelsen om at fysisk aktivitetsnivå opprettholdes over tid, mens vi i en studie nylig har vist at en relativt stor andel av den voksne befolkning endrer sitt aktivitetsnivå over tid [10]. Det å se bort fra endringer i fysisk aktivitet over tid, kan føre til misklassifisering og over- eller underestimering av den reelle sammenhengen. Videre gir flere målinger av fysisk aktivitet mulighet for å undersøke sammenhengen med endringer i risiko, samt langsiktige effekter av fysisk aktivitet.

Det finnes noen få studier som inkluderer endring i fysisk aktivitet over tid. Disse longitudinelle kohortstudiene har vist lavere kardiovaskulær mortalitet blant menn

[11] og kvinner [12] som økte sitt fysiske aktivitetsnivå sammenlignet med dem som forble stillesittende. En oppfølgingsstudie av *Framingham Heart Study* undersøkte fysisk aktivitet målt tre ganger over 30 år og fant at kumulativ fysisk aktivitet beskytter mot kardiovaskulær mortalitet samt mot hjerte- og karsykdom hos menn [13]. Ganske nylig kom en stor dansk studie, *Copenhagen City Heart Study* [14], som viste en økning i risiko for koronarsykdom ved reduksjon i aktivitetsnivå.

Effekt eller sammenheng?

Et viktig moment i denne gjennomgangen er at epidemiologiske undersøkelser ikke er designet til å undersøke årsakssammenhenger, og man snakker da ikke om effekter av fysisk aktivitet, men sammenhenger. I observasjonsstudier vil det alltid være en mulighet for at individer som har en uoppdaget hjertesykdom under utvikling, i større grad enn andre velger å være inaktive. For å etablere årsakssammenhenger er randomiserte kontrollerte intervensjonsstudier sett på som gullstandard, da disse kan overkomme mange av feilkildene knyttet til bias og konfunderende faktorer. Når det gjelder sykdom og død, er det på grunn av etiske og praktiske barrierer ikke mulig å benytte et slikt design for harde endepunkter som hjertesykdom og død, og det vil derfor være en viktig oppgave å øke forståelsen av sammenhengene innenfor rammen av observasjonsstudier. Ved hjelp av ulike kriterier som antas å styrke sannsynligheten for en årsak-effektsammenheng, kan man så vurdere eksisterende forskning. For eksempel kan studier med gjentatte målinger av fysisk aktivitet over år gi sterkere bevis for en årsakssammenheng med hjerte- og karsykdom [15]. Andre faktorer som styrker sannsynligheten for at vi snakker om en effekt av fysisk aktivitet, kan være at man har tatt hensyn til de viktigste konfunderende faktorene, at funnene er konsistente på tvers av alder, kjønn og etnisitet, at årsak (inaktivitet) kommer før effekt (sykdom), dose-respons-forhold mellom fysisk aktivitet og reduksjon i risiko og til sist plausible biologiske forklaringer som understøtter en årsakssammenheng. Med den dokumentasjonen som finnes på sammenhenger mellom fysisk aktivitet og hjertesykdom og død,

som også understøtter de nevnte kriterier for årsakssammenhenger, er det i alle fall sterke argumenter for at en økning i fysisk aktivitetsnivå fører til reduksjon i risiko for hjertesykdom og død.

Hvor mye aktivitet er nødvendig?

I et folkehelseperspektiv vil det være av stor interesse å stadfeste hvor mye – eller lite – aktivitet som er nødvendig for å oppnå helseeffekter av fysisk aktivitet. Norske myndigheter anbefaler at voksne er fysisk aktive *minst 30 minutter de fleste dager i uka* for å oppnå helsegevinster. Intensiteten bør være moderat, som ved rask gange. For barn og unge er anbefalingen minst 60 minutters fysisk aktivitet hver dag, og det legges vekt på allsidighet. Anbefalingene er basert på eksisterende kunnskap om sammenhenger mellom fysisk aktivitet og helse, og de er i stor grad basert på forskning relatert til hjerte- og karsykdom.

Mange studier har vist et dose-responsforhold mellom fysisk aktivitet og kardiovaskulær sykdom og død, hvilket vil si at mer aktivitet gir lavere risiko, og sammenhengen er gradert. Det er fortsatt noe usikkerhet om hvilken mengde og intensitet som er nødvendig for en gitt reduksjon i risiko, ettersom anbefalingene i stor grad er basert på epidemiologiske undersøkelser, med subjektive data på fysisk aktivitet og ulike kategorier og typer fysisk aktivitet. Anbefalingene på 30 minutter daglig fysisk aktivitet tilsvarer et energiforbruk på 150 kcal/dag eller ca. 1000 kcal/uke. Valget av 1000 kcal/uke er basert på studier som har vist at man ved aktivitet > 500-1000 kcal/uke kan oppnå en reduksjon i risiko for hjertesykdom på 20-40 % [16]. Noen studier antyder at man kan oppnå helseeffekter ved enda lavere volum fysisk aktivitet, og det er vist en reduksjon i risiko for tidlig død allerede ved 70 kcal/uke [16]. En stor kohortstudie fra Taiwan med mer enn 416 000 deltakere i et screeningprogram fant at moderat fysisk aktivitet 90 minutter pr. uke reduserte risikoen for koronarsykdom med 25 % [17].

Høyere intensitet ser ut til å gi bedre beskyttelse mot hjertesykdom, og intensiteten på aktiviteten viser en sammenheng med hjertesykdom som er uavhengig av totalt energiforbruk. Flere

studier antyder at dersom intensiteten er høy, kan varigheten reduseres betydelig og likevel være helsefremmende. En norsk studie fant at en høyintensitetsøkt pr. uke reduserte risikoen for kardiovaskulær død, selv om treningen lå under de anbefalte 1000 kcal/uke, og flere økter ga ingen ytterligere beskyttelse [18].

Videre tyder forskningen på at innenfor et gitt energiforbruk har varigheten på økta ikke betydning, dersom hver økt varer minst 10-15 minutter. En fersk studie fra Canada viser at frekvensen av øktene i løpet av en uke innenfor et gitt volum ikke har betydning for helseeffektene (her metabolsk syndrom og risikofaktorer for hjerte- og karsykdom) [19].

Ny teknologi og nye målemetoder for fysisk aktivitet vil i framtida kunne gi mer objektive mål på mengde og intensitet fysisk aktivitet som anses som nødvendig for å redusere risiko for sykdom og død, samt etablere formen på dose-responsforholdet.

Mekanismene bak effekten av fysisk aktivitet på hjertesykdom og død

De underliggende mekanismene bak sammenhengen mellom fysisk aktivitet og redusert risiko for hjertesykdom og død er ikke fullstendig kjent. Fysisk aktivitet påvirker risikofaktorer for hjerte- og karsykdom i gunstig retning, ved blant annet å redusere blodtrykket, bedre kroppssammensetningen og redusere magefett, forbedre lipidprofil og insulinsensitivitet, og derigjennom redusere risiko for hjertesykdom [15, 20].

Imidlertid har studier nylig vist at sammenhengen mellom fysisk aktivitet og reduksjon i risiko består selv etter å ha justert for tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer [21], og det antas at fysisk aktivitet påvirker risikoen for hjertesykdom og død også via mer direkte biologiske mekanismer. Aktuelle mekanismer kan være redusert systemisk inflammasjon (blant annet redusert nivå av C-reaktivt protein), forbedret endotelfunksjon og forbedret fibrinolytisk funksjon.

Fysisk aktivitet og atrieflimmer

I løpet av de siste 15 årene har det kommet forskning som viser en høy prevalens av

atrieflimmer blant godt trente utholdenhetsutøvere sammenlignet med utrente kontroller eller normalbefolkningen. En av de første studiene fulgte italienske unge menn og kvinner i 12 år [22]. Av 146 unge eliteutøvere hadde 9 % atrieflimmer, betydelig høyere prevalens enn normalbefolkningen, og hos 8 av 13 fant man ingen underliggende årsak. I motsetning til det store antallet studier på fysisk aktivitet og hjerteinfarkt og død, er det tilsvarende få studier på atrieflimmer, og studiene er i hovedsak er begrenset til middelaldrende og eldre menn.

Langrennsløpere og atrieflimmer

Tre ferske studier blant langrennsløpere viser at prevalens av atrieflimmer er høyere enn hos gjennomsnittsbefolkningen. En norsk publikasjon fra "Birkebeinerstudien" [23] viste økt risiko for atrieflimmer blant 509 menn i alderen 65-90 år som hadde drevet langvarig utholdenhetsidrett i mange år, sammenlignet med 1768 menn på samme alder fra en generell populasjon. Deltakerne i Vasaloppet, et årlig skirenn på 90 km, er også studert, og en studie fulgte 52 755 deltakere fra 1989 til 2005 [24]. Deltakerne i Vasaloppet hadde doblet forekomst av atrieflimmer sammenlignet med gjennomsnittsbefolkningen, og risikoen for atrieflimmer økte med 10 % for hvert fullførte renn. Videre hadde de med raskest slutt-tid høyest risiko for atrieflimmer. I en annen studie ble 78 "birkebeinere" fulgt fra 1976 til 2006 og undersøkt klinisk med EKG og ultralyd [25]. Forekomsten av atrieflimmer blant birkebeinerne var 12,8 %, det vil si 10 ganger høyere enn forekomsten generelt i befolkningen. Den høye prevalensen blant langrennsløpere er bekreftet i studier av maratonløpere, orienteringsløpere og syklister, alle omfattet menn i alderen 45-66 år.

Moderat trening og atrieflimmer

Om sammenhengene også gjelder mer moderat trening, og om det er mulig å definere noen terskel, vet man ikke i dag, da det foreligger få studier. Nylig kom en norsk publikasjon som undersøkte sammenhengen mellom fysisk aktivitet og atrieflimmer blant 309 540 norske kvinner og menn i alderen 40-45-år [26]. Studien viste at menn som drev intensiv fysisk aktivitet

hadde 3 ganger høyere risiko for atrieflimmer enn dem som ikke var fysisk aktive. Blant kvinner fant man ingen sammenheng. En norsk studie av prediktorer for atrieflimmer i Tromsøundersøkelsen [27] fant ingen sammenheng mellom fysisk aktivitet og atrieflimmer.

En stor undersøkelse av 16 921 menn fant at trening 5-7 dager pr. uke økte risikoen for atrieflimmer med 20 % [28]. I noen mindre *case-control*-studier fant forfatterne at atrieflimmerpasienter hadde vært mer aktive gjennom livet enn kontrollgruppen [29]. I motsetning til disse studiene fant Mozaffarian og medarbeidere [30] redusert risiko for atrieflimmer med økende aktivitet blant 5446 menn og kvinner over 65 år.

Fysisk aktivitet i arbeid og atrieflimmer

Noen få studier har sett på sammenhenger mellom fysisk aktivitet i arbeid og atrieflimmer. *The Danish Diet Cancer and Health Study* [31], en kohortstudie av nesten 40 000 middelaldrende menn og kvinner, fant ingen sammenhenger, mens en *case-control*-studie fant økt risiko for atrieflimmer med økende fysisk aktivitet i arbeid [32].

Advare mot hard trening?

Oppsummert står man igjen med flere spørsmål og nesten ingen studier på kvinner. De fleste studiene antyder 2-8 ganger økt risiko for atrieflimmer ved langvarig, intensiv utholdenhetstrening, men det er flere begrensninger ved studiene. Den viktigste er kanskje at nesten alle studiene er utført blant menn over 40 år. Det er i dag ikke mulig å vise til en terskel hvor aktiviteten går fra å redusere til å øke risikoen, eller hvor lenge, hvor mye og hvor hardt man må trene for at risikoen skal øke. Studiene er i stor grad basert på utholdenhetstrening, og vi vet ikke hvordan annen type trening påvirker risikoen.

Ut fra gjeldende forskning er det ikke grunnlag for å advare mot langvarig trening, og det er viktig å påpeke at fysisk aktivitet er gunstig for hjertet og i tillegg har en rekke andre positive effekter. Studier viser at til tross for en mulig økt risiko for atrieflimmer lever deltakere i langløp lengre enn gjen-

nomsnittsbefolkningen, eksemplifisert ved en studie av 2400 tidligere finske mannlige landslagsutøvere som viser at landslagsutøverne lever lengre enn kontrollgruppen og har redusert forekomst av hjerte- og karsykdommer [33]. Samtidig ser man at antall personer som trener hardt og konkurrerer i for eksempel langrenn, maraton og sykling er økende, og det er grunn til å være oppmerksom på risikoen ved langvarig hard trening og mulige komplikasjoner av atrieflimmer for dem som er rammet.

Hjerteinfarkt og plutselig død under fysisk aktivitet

Samtidig som fysisk aktivitet har gunstige effekter på hjertesykdom og død, er det rapportert en akutt økt risiko for hjertesykdom og plutselig død under selve aktiviteten [34]. Studier har vist at den relative risikoen for plutselig død under intensiv aktivitet er 7-14 ganger høyere enn ellers [35], og risikoen er høyere blant menn enn kvinner. Det er videre vist at risikoen for hjerteinfarkt under eller en time etter hard trening er 2-6 ganger høyere enn ellers [36]. Fysisk form modifiserer effekten, på den måten at de som trente minst hadde hele 107 ganger høyere risiko for hjerteinfarkt under eller rett etter aktiviteten enn ellers.

Årsakene til plutselig død er noe ulik for unge mennesker < 35 år og voksne/eldre > 35 år. Blant unge mennesker er årsaken ofte medfødt eller arvelig abnormalitet i hjertet, mens årsaken hos eldre som oftest er arteriosklerose og koronarsykdom [15].

Selv om den relative risikoen for hendelser er noe forhøyet under aktivitet, er den absolutte risikoen veldig lav blant tilsynelatende friske mennesker. Tallene varierer en del og med alder, men er generelt lave, fra 1 død pr. 15 000 til 1 pr. 50 000 maratonløpere, og 0,12-3 døde pr. 100 000 studentutøvere/år [35].

Er fysisk aktivitet gunstig for alle?

De beskyttende effektene av fysisk aktivitet på hjertesykdom og død ser ut til å gjelde for begge kjønn og ulike etniske grupper, og overvektige ser ut til å ha de samme effektene av fysisk aktivitet som normalvektige. Nylig kom imidlertid en studie

som fokuserte på individuelle forskjeller i respons på trening og fysisk aktivitet, og forfatterne spurte om det finnes mennesker som har en uønsket respons på trening med hensyn til kardiovaskulære risikofaktorer [37]. Blant 1687 menn og kvinner som deltok i ulike intervensjonsstudier, medførte regelmessig trening uønskede effekter på risikofaktorer hos 8-13 % av deltakerne. For eksempel opplevde 12,2 % av deltakerne en økning i systolisk blodtrykk på ≥ 10 mm Hg og 10,4 % en økning i triglyserider på $\geq 0,42$ mmol/l. 7 % av deltakerne hadde uønsket respons på to eller flere risikofaktorer. Om dette også påvirker endepunkter som hjerteinfarkt og mortalitet vet man ikke, men funnene er interessante og bør følges opp i nye studier.

Oppsummering

Oppsummert kan man si at det er meget god dokumentasjon for at fysisk aktivitet er gunstig i primærforebygging av hjertesykdom og kardiovaskulær mortalitet, selv om det er vanskelig å måle effekter av fysisk aktivitet på sykdom og død. Allerede ved små mengder har fysisk aktivitet positiv effekt på hjertesykdom og død, og internasjonalt er fysisk aktivitet viet særskilt oppmerksomhet blant annet gjennom det globale prosjektet "Exercise is Medicine™". Prosjektet fokuserer på økt kunnskap blant leger om effekten av fysisk aktivitet i sykdomsforebygging, og på å oppmuntre helsepersonell til å inkludere trening i behandlingsplanene for pasientene.

På noen områder er det fremdeles behov for mer detaljert kunnskap. Vi ser i dag at flere store studier tar i bruk mer objektive målemetoder for fysisk aktivitet, og teknologien gir uante muligheter framover med hensyn til registrering av både fysisk aktivitet og hjerterespons. Objektive mål gir mer nyanserte og informative data på fysisk aktivitet og derigjennom mer konkrete anbefalinger for fysisk aktivitet. Med dagens stillesittende samfunn er det også behov for mer kunnskap om stillesitting som uavhengig prediktor for hjertesykdom og død. Det er videre ønskelig med flere studier som belyser fysisk aktivitet i arbeid, det er ønskelig med studier med gentatte målinger av fysisk aktivitet, og studier bør inkludere både kvinner og menn

når det er mulig. Antall deltakere i langdistansekonkurranser har økt betydelig de siste årene, og flere trener hardt nå enn tidligere. Dette kan tenkes å utløse et behov for mer kunnskap om negative helseeffekter ved mye trening blant mosjonister. Til slutt vil det være interessant med genetiske studier, særlig med nyere resultater som antyder at mennesker reagerer ulikt på fysisk aktivitet og kanskje på ulike former for fysisk aktivitet og trening.

Referanser

- Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW: Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953, 265:1053-1057.
- Paffenbarger RS, Laughlin ME, Gima AS, Black RA: Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970, 282:1109-1114.
- Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT: Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol*, 108(3):161-175.
- Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands-Lincoln M, Going SB, Garcia L, Allison MA, Sims ST, LaMonte MJ *et al*: Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61(23):2346-2354.
- Oguma Y, Shinoda-Tagawa T: Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004, 26(5):407-418.
- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN: Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15(3):239-246.
- Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM: Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011, 124(7):789-795.
- Hu G-C, Chien K-L, Hsieh S-F, Chen C-Y, Tsai W-H, Su T-C: Occupational Versus Leisure-Time Physical Activity in Reducing Cardiovascular Risks and Mortality Among Ethnic Chinese Adults in Taiwan. *Asia Pac J Public Health* 2013.
- Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Sogaard K, Suadicani P, Mortensen OS, Prescott E, Schnohr P: Occupational and leisure time physical activity: risk of all-cause mortality and myocardial infarction in the Copenhagen City Heart Study. A prospective cohort study. *BMJ Open* 2012, 2(1):e000556.
- Morseth B, Jørgensen L, Emaus N, Jacobsen BK, Wilsgaard T: Tracking of leisure time physical activity during 28 yr in adults: The Tromsø Study. *Med Sci Sports Exerc* 2011, 43(7):1229-1234.
- Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB: The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993, 328(8):538-545.
- Gregg EW, Cauley JA, Stone K, Thompson TJ, Bauer DC, Cummings SR, Ensrud KE: Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* : 2003, 289(18):2379-2386.
- Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB: Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart* 2013, 99(9):649-654.
- Petersen CB, Gronbaek M, Helge JW, Thygesen LC, Schnohr P, Tolstrup JS: Changes in physical activity in leisure time and the risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and all-cause mortality. *Eur J Epidemiol* 2012, 27(2):91-99.
- Hardman AE, Stensel DJ: Physical activity and health : the evidence explained, 2nd edn. London ; New York: Routledge; 2009.
- Lee IM, Skerrett PJ: Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33(6 Suppl):S459-471; discussion S493-454.
- Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X: Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011, 378(9798):1244-1253.
- Wisløff U, Nilsen TI, Drøyvold WB, Mørkved S, Slørdahl SA, Vatten LJ: A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway'. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, 13(5):798-804.
- Clarke J, Janssen I: Is the frequency of weekly moderate-to-vigorous physical activity associated with the metabolic syndrome in Canadian adults? *Appl Physiol Nutr Metab* 2013, 38(7):773-778.
- Thune I, Njølstad I, Løchen ML, Førde OH: Physical activity improves the metabolic risk profiles in men and women: the Tromsø Study. *Arch Intern Med* 1998, 158(15):1633-1640.
- Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee I-M: Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007, 116(19):2110-2118.
- Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Galassi A, Fernando F, Biffi A, Mazzone P, Pappone

- C, Chierchia S: Atrial fibrillation in elite athletes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998, 9(8 Suppl):S63-68.
23. Myrstad M, Løchen ML, Graff-Iversen S, Gulsvik AK, Thelle DS, Stigum H, Ranhoff AH: Increased risk of atrial fibrillation among elderly Norwegian men with a history of long-term endurance sport practice. *Scand J Med Sci Sports* 2013. doi: 10.1111/sms.12150. [Epub ahead of print]
 24. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J: Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013, 34 (47):3624-3631
 25. Grimsø J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H: High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors--a 28-30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabi* 2010, 17(1):100-105.
 26. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W: Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309 540 men and women. *Heart* 2013, 99(23):1755-1760.
 27. Nyrnes A, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Løchen ML: Palpitations are predictive of future atrial fibrillation. An 11-year follow-up of 22,815 men and women: the Tromsø Study. *Eur J Prev Cardiol* 2013, 20(5):729-736.
 28. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM: Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009, 103(11):1572-1577.
 29. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, Garcia-Moran E, Brugada J, Marrugat J: Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006, 108(3):332-337.
 30. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D: Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008, 118(8):800-807.
 31. Frost L, Frost P, Vestergaard P: Work related physical activity and risk of a hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Occup Environ Med* 2005, 62(1):49-53.
 32. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, Vidal B, Scalise A, Tejeira A, Berruzo A et al: Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008, 10(1):15-20.
 33. Kujala UM, Marti P, Kaprio J, Hernelahti M, Tikkanen H, Sarna S: Occurrence of chronic disease in former top-level athletes. Predominance of benefits, risks or selection effects? *Sports Med* 2003, 33(8):553-561.
 34. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, Vanhees L, Thiene G: Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J* 2011, 32(8):934-944.
 35. Corrado D, Migliore F, Basso C, Thiene G: Exercise and the risk of sudden cardiac death. *Herz* 2006, 31(6):553-558.
 36. Willich SN, Lewis M, Löwel H, Arntz HR, Schubert F, Schröder R: Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993, 329(23):1684-1690.
 37. Bouchard C, Blair SN, Church TS, Earnest CP, Hagberg JM, Hakkinen K, Jenkins NT, Karavirta L, Kraus WE, Leon AS et al: Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One* 2012, 7(5):e37887.