

Attività fisica e prevenzione del rischio cardiovascolare: recenti evidenze

Aldo Clerico

Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione CNR-Regione Toscana "G. Monasterio", Pisa

Documento del Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori cardiaci - SIBioC Medicina di Laboratorio ETS ed ELAS Italia

MORTALITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte in tutti i paesi più industrializzati [1-3]. I dati ISTAT della popolazione Italiana indicano che la mortalità per le malattie cardiovascolari aumenta progressivamente dopo i 55 anni di età in entrambi i sessi, con una incidenza maggiore nei maschi fino all'età di 80-85 anni, mentre successivamente le donne sono più colpite [4]. Uno studio pubblicato nel 2017 dal *Santa Fe Institute* ha calcolato che se si riuscisse ad abbattere significativamente l'impatto negativo delle malattie cardiovascolari si potrebbe ottenere un aumento della durata della vita media fino a 6 anni, almeno nei paesi più industrializzati [3].

In particolare, l'ipertensione arteriosa è considerata il primo stadio di un progressivo deterioramento della funzionalità complessiva del sistema cardio-circolatorio che porta nel corso di alcuni anni allo sviluppo dello scompenso cardiaco sintomatico e dell'ischemia miocardica [5-12]. Dal punto di vista della prevenzione è importante sottolineare che l'ipertensione arteriosa è considerata un fattore di rischio modificabile [1,2,5-8], in quanto è possibile ridurre il suo impatto sulla morbidità (riduzione degli eventi MACE) e mortalità riducendo gli elevati livelli di pressione diastolica e/o sistolica negli individui affetti. Infatti, ormai moltissimi studi hanno dimostrato che la riduzione della ipertensione a livelli normali (cioè considerati a basso rischio) è associata anche a una riduzione della mortalità e della frequenza di MACE, indipendentemente da come sia stata ottenuta la riduzione dei livelli pressori, cioè per mezzo di terapia farmacologica [1,2, 5-20], oppure di un cambiamento dello stile di vita, in particolare attuando un programma specifico che prevede un incremento dell'esercizio fisico, o, ancora meglio, utilizzando entrambi i criteri [19-36].

ATTIVITÀ FISICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Molti studi clinici, incluse anche meta-analisi, indicano che programmi specifici e personalizzati di esercizio fisico non solo migliorano la funzionalità del sistema cardiovascolare, ma anche riducono significativamente la mortalità nei soggetti che seguono differenti tipologie di programmi di attività fisica, che però sono tutti caratterizzati dalla capacità di ridurre significativamente i livelli pressori, sia della pressione sistolica, che diastolica [19,26-36]. Sebbene molti documenti di esperti e linee guida suggeriscano genericamente di incrementare l'attività fisica di tipo aerobico (*Anaerobic Exercise Training*, AET) allo

scopo di mantenere i livelli pressori nei limiti della norma [2,8,9], è importante sottolineare che gli effetti dell'esercizio fisico sul sistema cardiovascolare differiscono a seconda dei livelli della pressione arteriosa dei soggetti/pazienti e che riduzioni più elevate nei livelli pressori si ottengono seguendo programmi specifici e personalizzati [19,29,29,36,37].

I più recenti studi hanno suggerito nuovi modelli di esercizio fisico che sembrano esser più efficaci, essendo basati sull'allenamento fisico che include esercizi di tipo isometrico (*Isometric Exercise Training*, IET) [29] e ad alta intensità (*High-Intensity Interval Training*, HIIT) [32]. Inoltre, altri ancora più recenti studi suggeriscono modelli di esercizio fisico basati sull'allenamento contro resistenza (*Independent Dynamic Resistance Training*, DIRT) e/o combinazioni di varie tipologie di esercizi di tipo RT e AET (*Aerobic Exercise Training*) [19,33,34,35]. Di conseguenza, in letteratura non vi è tuttora un unanime consenso su quale sia la tipologia di esercizio fisico più adatta ed efficace nel trattamento e controllo di elevati livelli pressori nelle persone adulte o anziane [19,29,36].

Gli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla salute e, in particolare, sulla prevenzione e trattamento della ipertensione arteriosa, sono stati ribaditi con forza da tutte le più recenti linee guida internazionali [2,8,9,19,38-43]. Tuttavia, è ben noto che l'esercizio fisico può innescare non solo un arresto cardiaco in pazienti con malattie cardiovascolari, soprattutto se sedentari o se in uno stadio avanzato di compromissione della funzionalità cardiovascolare, ma, paradossalmente, anche in atleti ben allenati che praticano sport di endurance dopo i 35 anni di età (con un picco di eventi tra 40 e 60 anni di età) [21,43-45].

E' importante sottolineare che non è l'esercizio fisico in sé che migliora lo stato di salute e diminuisce il rischio cardiovascolare quanto, invece, l'incremento del grado della forma fisica (i.e. aumento della *fitness*), che si raggiunge seguendo un rigoroso programma di esercizio fisico, valutato con idonee misurazioni. La *fitness* può essere definita come l'abilità di svolgere una vigorosa attività fisica senza una stanchezza eccessiva (*undue fatigue*) [46,47]. Questo spiega perché il livello di attività fisica rilevato dall'individuo stesso risulta generalmente solo moderatamente correlato con la *fitness* cardiorespiratoria raggiunta, che, invece, risulta il parametro più strettamente correlato al profilo del rischio cardiovascolare [46-48].

Purtroppo, non è ancora stato chiarito se vi è un limite superiore all'esposizione a esercizi fisici intensi di *endurance* (specialmente se prolungati nel tempo, come la maratona o l'ultra-maratona) [21]; in poche parole si

vorrebbe verificare se anche per l'esercizio fisico vale il noto detto "il troppo stropia" [49]. In particolare, alcuni studi riportano che una eccessiva esposizione all'esercizio fisico intenso potrebbe causare fibrillazione atriale, calcificazione delle arterie coronariche e/o fibrosi miocardica [21,50].

Tuttavia, i più recenti studi dimostrano che non vi sono evidenze per un aumento del rischio cardiovascolare (soprattutto inteso come aumento della mortalità) in ex-atleti di alto livello, anzi al contrario, vi sono dati che confermano un trend negativo tra un passato di atleta di elevato livello e mortalità [21,51-53]. In particolare, i più recenti documenti del CONI [54,55] riportano che in Italia nelle età tra 6 e 14 anni si registra una maggiore propensione a svolgere una significativa attività sportiva (soprattutto a livello scolastico), mentre dopo i 14 anni si riscontra una progressiva diminuzione del numero di praticanti della pratica sportiva. Negli Stati Uniti solo circa il 15% della popolazione adulta segue le direttive delle linee guida che suggeriscono di effettuare una vigorosa attività fisica almeno tre volte alla settimana per almeno 30 min, mentre più del 60% non effettua nessuna regolare attività fisica, infine, circa il 25% della popolazione generale può essere considerata come sedentaria, perché non effettua alcuna attività fisica [56].

Sempre in Italia, un più recente studio ISTAT del 2022 sottolinea come, generalmente, lo sport rappresenti un'attività del tempo libero fortemente legata all'età [57]. In particolare, tende a praticare sport specialmente la popolazione più giovane di età compresa tra i 6 e i 24 anni; con l'aumentare dell'età la pratica sportiva diventa meno diffusa, ma al contempo cresce la pratica di attività fisica di altro tipo. Purtroppo, anche la sedentarietà aumenta progressivamente al crescere dell'età e riguarda generalmente due persone su 10 tra gli adolescenti e i giovani fino a 24 anni e quasi sette su 10 tra la popolazione di 75 anni e più [57]. Purtroppo, questi dati italiani sono in linea con tutti gli studi che confermano che la maggioranza della popolazione adulta in tutti i paesi del mondo non pratica attività fisica regolarmente, come invece raccomandato dalle linee guida, ma anzi tende alla sedentarietà [44,47,56-69].

SEDENTARIETÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Come riportato dalla più recente edizione (nona edizione del 2023) del testo di MacArdle et al. [56], una revisione approfondita di tutta la letteratura mondiale degli ultimi 50 anni ci porta a concludere che l'inattività da sola produce una costellazione di problemi e condizioni cliniche che conducono a una morte prematura. A questo proposito, è stato coniato il termine *Sedentary Environmental Death Syndrome* (SeDS) per identificare il deterioramento progressivo della salute nelle persone sedentarie con l'avanzare dell'età [56,62].

L'inattività fisica (sedentarietà) è riconosciuta come la causa primaria di 35 diverse condizioni fisiopatologiche che possono però essere inquadrare in gruppi di patologie più generali, come: perdita di funzionalità con la senescenza, sindrome metabolica, obesità, insulina

resistenza, pre-diabete o diabete di tipo 2, malattia epatica non-alcolica, malattie cardiovascolari, perdita di funzione cognitiva e disturbi del sonno, malattie dell'osso e del connettivo, varie tipologie di neoplasie maligne, e anche come malattie del tratto digestivo, dell'apparato polmonare e del rene [63,64]. Poiché la sedentarietà è più frequente nella età adulta e soprattutto dopo i 65 anni [56,58-61], i disturbi che essa causa si accompagnano e aggravano quelli tipici della senescenza [65-68].

Il termine "*inflammaging*" è stato introdotto nell'anno 2000 [65] allo scopo di descrivere l'infiammazione cronica che è tipica degli individui anziani. Questo stato infiammatorio è caratterizzato dalla presenza di elevati livelli di biomarcatori circolanti e tissutali di infiammazione che si associano a un elevato grado di comorbidità con elevato rischio di disabilità dei più importanti sistemi e apparati dell'organismo, fragilità e morte prematura [62-68]. Nella età avanzata, i più importanti effetti dei meccanismi patologici legati a SASP sul tessuto miocardico sono una progressiva riduzione del numero dei miocardiociti con una concomitante progressione della fibrosi miocardica, che sono i due fondamentali segni dell'invecchiamento cardiaco e della progressione verso lo scompenso cardiaco irreversibile [70,71].

Obiettivo primario di programmi di esercizio fisico nel soggetto adulto o anziano è quello di prevenire e contrastare gli effetti della sedentarietà e della senescenza sulla salute e in particolare quelli dannosi sul sistema cardiocircolatorio [1,2,8,9,19,40,43]. Risulta quindi importante valutare e monitorare nel tempo lo stato di salute del sistema cardiocircolatorio e in particolare il rischio cardiovascolare e la presenza di impegno e danno cardiaco.

RILEVANZA DEI BIOMARCATORI CARDIO-SPECIFICI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NEGLI ATLETI

Recentemente, per una valutazione più accurata del rischio cardiovascolare, e soprattutto per individuare precocemente gli individui con scompenso cardiaco asintomatico, ancora nello stadio considerato reversibile della malattia (stadi A e B) nella popolazione generale è stato suggerito la misura dei biomarcatori cardio-specifici [72,73]. Attualmente, solo i Peptidi Natriuretici Cardiaci (ANP, BNP e i peptidi a loro correlati) sono considerati biomarcatori cardio-specifici, in quanto sono peptidi prodotti esclusivamente (o in netta prevalenza) dai miocardiociti [73-78].

In particolare, in questi ultimi anni, è stata dimostrata la rilevanza della misura delle troponine cardiache, misurate con metodi ad alta sensibilità (hs-cTnI e hs-cTnT), nella valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Infatti, la misura delle hs-cTnI e hs-cTnT si è rivelata un biomarcatore quasi ideale che rispetta i principi della medicina di precisione, perché è strettamente correlata alle caratteristiche individuali fondamentali del soggetto: sesso, età, configurazione corporea [69,79-84]. Inoltre, un'altra caratteristica importante dal punto di vista fisiologico e clinico della misura delle hs-cTnI e hs-cTnT è che misurando il marcatore con lo stesso metodo in due

differenti campioni prelevati in tempi differenti (ore, mesi o anni), quando si riscontri una differenza $\geq 30\%$ si può affermare che questa variazione non dipende dall'errore della misura e dalla variazione biologica, ma con una probabilità $\geq 95\%$ è dovuta a un effetto fisiologico (come un esercizio fisico intenso) o un meccanismo patologico (rimodellamento cardiaco, danno cardiaco, infiammazione del tessuto miocardico) [69,73,79-84].

Un esercizio fisico ad alta intensità e prolungato (come ad esempio una gara di maratona o ciclistica di alcune decine di km in salita), anche in atleti ben allenati, è comunemente associato ad una elevazione dei livelli di hs-cTnI e hs-cTnT che durano generalmente non più 24-36 ore, per poi ritornare ai valori rilevati prima dell'esercizio, mentre il valore di picco del biomarcatore è generalmente al di sotto del 99° percentile URL o poco al di sopra di questo [85-89]. Inoltre, recenti studi hanno confermato che dopo un intenso e prolungato sforzo fisico (come maratona o corsa ciclistica) sono misurabili in alcune forme delle troponine I e T, che presentano con più frequenza un PM ridotto e una clearance plasmatica più rapida delle troponine legate al sarcomero [90-92].

Ormai molti studi hanno definitivamente dimostrato che l'inattività durante la vita di un soggetto adulto produce una costellazione di problemi e condizioni cliniche che conducono a una morte prematura [56,63]. In particolare, è stato definito il termine *Sedentary Environmental Death Syndrome* (SeDS) per identificare il deterioramento progressivo della salute nelle persone sedentarie con l'avanzare dell'età, che si somma a quello dovuto alla senescenza [56,63]. Per questo motivo, tutte le linee guida internazionali, che si occupano di prevenzione, raccomandano un incremento dell'attività fisica per contrastare sia gli effetti deleteri della inattività che quelli della senescenza [1,2,8,9,38,39,40,43].

Tuttavia è necessaria anche una certa prudenza nel consigliare indistintamente a tutti gli individui programmi di esercizio fisico non controllati, perché alcuni studi riportano che una attività fisica troppo intensa può avere effetti negativi nel soggetto adulto, soprattutto se sono presenti ipertensione arteriosa, aterosclerosi cardiaca, obesità, diabete mellito. In particolare, è riportato che una eccessiva esposizione all'esercizio fisico intenso potrebbe causare fibrillazione atriale, calcificazione delle arterie coronariche e/o fibrosi miocardica [21,50,56].

Purtroppo, al momento, i metodi immunometrici di misura di hs-cTnI e hs-cTnT non sono in grado di misurare e identificare direttamente il tipo di forma circolante del biomarcatore (i.e., a basso o più elevato PM) [90,91]. Pertanto, questi metodi non sono in grado di differenziare un danno miocardico reversibile da uno irreversibile, utilizzando la misura del biomarcatore in un solo campione. Quindi, attualmente, si deve sempre valutare la cinetica dei valori di hs-cTnI e hs-cTnT, misurati in più campioni per accertare la diagnosi di un infarto acuto del miocardio, come raccomandato da tutte le linee guida nazionali ed internazionali [93-96]. È importante, altresì, valutare i livelli dei biomarcatori cardio-specifici (sia i peptidi natriuretici che le troponine cardiache) prima di iniziare il programma di esercizio fisico. Questa valutazione è soprattutto necessaria nei soggetti più anziani o con co-morbidità, anche se ancora del tutto asintomatici per lo scompenso cardiaco [72,73].

BIBLIOGRAFIA

1. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2935-59.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
3. West G, ed. *Scale*. New York, Penguin Press, 2017: 182-94.
4. ISTAT anno 2020. Report. Cause di morte in Italia, 26 Maggio 2023. https://www.istat.it/it/files/2023/05/Report_Cause-di-morte-2020.pdf.
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
6. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49.
7. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:795-808.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart Association task F. *J Am Soc Hypertens* 2018;12:S1933-1711(18)30189-X.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
10. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:775-81.
11. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:223-37.
12. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021;398:957-80.
13. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;397:1625-36.
14. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
15. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e1-14.
16. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension. *Circ Res* 2019;124:1124-40.
17. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses

of antihypertensive drugs recommended by the joint national committee vs the physicians' desk reference. *Arch Intern Med* 2001;161:880.

18. Wang G, Grosse SD, Schooley MW. Conducting research on the economics of hypertension to improve cardiovascular health. *Am J Prev Med* 2017;53:S115–7.
19. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:205–15.
20. Cernota M, Kroeber ES, Demeke T, et al. Non-pharmacological interventions to achieve blood pressure control in African patients: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e048079.
21. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:251–75.
22. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390:2643–54.
23. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:2453–60.
24. Wang Y, Nie J, Ferrari G, et al. Association of physical activity intensity with mortality: a national cohort study of 403 681 US adults. *JAMA Intern Med* 2021;181:203–11.
25. Blond K, Brinkløv CF, Ried-Larsen M, et al. Association of high amounts of physical activity with mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2020;54:1195–201.
26. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004473.
27. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med* 2019;53:859–69.
28. Whelton SP, Chin A, Xin X, et al. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493–503.
29. Edwards J, De Caux A, Donaldson J, et al. Isometric exercise versus high-intensity interval training for the management of blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2022;56:506–14.
30. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2011;58:950–8.
31. Lee L-L, Mulvaney CA, Wong YKY, et al. Walking for hypertension. *Cochrane Database. Syst Rev* 2021;2:CD008823.
32. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med* 2018;48:2127–42.
33. Ashton RE, Tew GA, Aning JJ, et al. Effects of short-term, medium-term and long-term resistance exercise training on cardiometabolic health outcomes in adults: systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2020;54:341–8.
34. Xi H, He Y, Niu Y, et al. Effect of combined aerobic and resistance exercise on blood pressure in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol* 2021;155:S0531-5565(21)00342-9.
35. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, et al. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2019;14:e0210292.
36. Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, et al. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sport Med* 2023; Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bjsports-2022-106503.
37. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:327–34.
38. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
39. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023, Jun 21. doi: 10.1097/HJH. 0000000000003480. Online ahead of print.
40. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:181–205.
41. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2013; 61:1360–1383.
42. Pescatello LS, Buchner DM, Jakicic JM, et al. Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review. *Med Sci Sports Exercise* 2019;51:1314–23.
43. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17–96.
44. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age. *Circulation* 2015;131:1384–91.
45. Chugh SS, Weiss JB. Sudden cardiac death in the older athlete. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:493–502.
46. Minder CM, Shaya GE, Michos ED, et al. Relation between self-reported physical activity level, fitness, and cardiometabolic risk. *Am J Cardiol*. 2014;113:637–43.
47. Bradley SM, Michos ED, Miedema MD. Physical activity, fitness, and cardiovascular health: Insights from publications in JAMA Network Open. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198343.
48. Mandsager K, Harb S, Cremer P, et al. Association of cardiorespiratory fitness with longterm mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183605.
49. Accademia della Crusca. Il troppo stroppia o storpia? Scaricato dal sito accademidella sicrusca.it.

50. Valenzuela PL, Baggish A, Castillo-Garcia A, et al. Strenuous endurance exercise and the heart: physiological versus pathological adaptations. *Compr Physiol* 2022;12:4067–85.
51. Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, et al. Elite athletes live longer than the general population: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1195–200.
52. Antero-Jacquemin J, Rey G, Marc A, et al. Mortality in female and male French Olympians: a 1948–2013 cohort study. *Am J Sports Med* 2015;43: 1505–12.
53. Antero J, Tanaka H, De Larochelambert Q, et al. Female and male US Olympic athletes live 5 years longer than their general population counterparts: a study of 8124 former US Olympians. *Br J Sports Med* 2021;55:206–12.
54. CONI 1°, Rapporto Sport & Società. Censis Servizi, Roma, 2009.
55. CONI. Sport – Italia 2020. Il Libro Bianco dello Sport Italiano, Roma, 10 luglio 2012.
56. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise Physiology, Nutrition, Energy, and Human Performance. Ninth Edition. Chapter 31, pg. 910-951. Wolters Kluwer, Philadelphia 2023.
57. ISTAT. Sport, attività fisica, sedentarietà. 1 dicembre 2022. Ufficio Stampa: ufficiostampa@istat.it.
58. Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:6645–61.
59. Dai H, Jia G, Liu K. Health-related quality of life and related factors among elderly people in Jinzhou, China: a cross-sectional study. *Public Health* 2015;129:667–73.
60. Kim Y, Lee E. The association between elderly people's sedentary behaviors and their health-related quality of life: focusing on comparing the young-old and the old-old. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:131.
61. McGowan LJ, Powell R, French DP. Older adults' construal of sedentary behaviour: Implications for reducing sedentary behaviour in older adult populations. *J Helth Psychol* 2021;26:2186–99.
62. Lees SJ, Booth FW. Sedentary death syndrome. *Can J Appl Physiol* 2004;29:447–60.
63. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol* 2012;2:1143–211.
64. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, et al. Role of inactivity in chronic diseases: Evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. *Physiol Rev* 2017;97:1351–402.
65. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908:244–54.
66. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:505–22.
67. Pietri P, Stefanidis C. Cardiovascular Aging and Longevity: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:189–204.
68. Yan M, Sun S, Xu K, et al. Cardiac aging: from basic research to therapeutics. *Oxid Med Cell Long* 2021;9570325.
69. Perrone MA, Aimo A, Bernardini S, et al. Innammaging and cardiovascular system: focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers. In *J Mol Sci* 2023;24:844.
70. Yan C, Xu Z, Huang W. Cellular senescence affects cardiac regeneration and repair in ischemic heart disease. *Aging Dis* 2021;12:552–69.
71. Suda M, Paul KH, Minamino T, et al. Senescent cells: A therapeutic target in cardiovascular diseases. *Cells* 2023;12:1296.
72. Farmakis D, Mueller C, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020; 41: 4050–6.
73. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. Evidence on clinical relevance of cardiovascular risk evaluation in the general population using cardio-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2020; 59: 79–90.
74. Clerico A, Recchia FA, Passino C, et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H17–29.
75. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *New Engl J Med* 2008;358:2148–59.
76. Vittorini S, Clerico A. Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 748–63.
77. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, et al. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H12–20.
78. Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Natriuretic peptides as biomarkers of cardiac endocrine function in heart failure: new challenges and perspectives. *Future Cardiol* 2016;12:573–84.
79. Giannoni a, Giovannini S, Clerico A. Measurement of circulating concentration of cardiac troponin I and T in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1167–77.
80. Clerico A, Zaninotto M, Padoan A, et al. evaluation of analytical performance of immunoassay methods for cTni and cTnT: from theory to practice. *Adv Clin Chem* 2019;93:239–62.
81. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, Passino C, Plebani M. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med* 2020;59:641–52.
82. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Variability of cardiac troponin levels in normal subjects and in patients with cardiovascular diseases: analytical considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:1209–29.
83. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, et al. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med* 2020;59:641–52.
84. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Variability of cardiac troponin levels in normal subjects and in patients with cardiovascular diseases: analytical considerations and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:1209–29.
85. Middleton N, George K, Whyte G, et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1813–4.
86. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Ccta* 2010;411:318–23.
87. Baker P, Leckie T, Harrington D, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: an update on the evidence, mechanism and implications. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:181–6.
88. Skadberg Ø, Kleiven Ø, Ørn S, et al. The cardiac troponin response following physical exercise in relation to biomarker criteria for acute myocardial infarction; the North Sea race endurance exercise Study (NEEDED) 2013. *Clin Chim Acta* 2018;479:155–9.

89. **Cantinotti M, Clerico A, Giordano R, et al.** Cardiac Troponin-T release after sport and differences by age, sex, training type, volume, and intensity: A critical review. *Clin J Sport Med* 2022;32:e230-e240.
90. **Aengevaeren VL, Baggish AL, Chung EH, et al.** Exercise-induced cardiac troponin elevations: from underlying mechanisms to clinical relevance. *Circulation* 2021;144:1955-72.
91. **Vroemen WHM, Mezger STP, Masotti S, et al.** Cardiac troponin T: only small molecules in recreational runners after marathon completion. *J Appl Lab Med.* 2019;3:909–911.
92. **Aengevaeren VL, Froeling M, Hooijmans MT, et al.** Myocardial injury and compromised cardiomyocyte integrity following a marathon run. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1445–7.
93. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-69.
94. **Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al.** The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-387.
95. **Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al.** Use of high-sensitivity cardiac troponins in the emergency department for the early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2021;60:169-82.
96. **Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.** 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Online ahead of print.

Per corrispondenza:

Prof. Aldo Clerico
Scuola Superiore Sant'Anna e
Fondazione CNR – Regione Toscana “G. Monasterio”,
Via Trieste, 41
56126 – Pisa
Tel.: 349 3334628
E-mail: aldoclerico1948@gmail.com