

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

Direttore: Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

Differenza di genere nei substrati aritmici dell'atleta.

Studio di risonanza magnetica cardiaca

Relatore: Prof. Domenico Corrado

Correlatori: Prof. Alessandro Zorzi

Laureando: Francesco Di Donato

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

Riassunto	pag 1
Abstract	pag 3
1. Introduzione	pag 5
1.1 Morte cardiaca improvvisa negli atleti.....	pag 5
1.2 Stratificazione del rischio aritmico nell'atleta.....	pag 8
1.2.1 Le aritmie nell'atleta.....	pag 9
1.2.2 Valutazione degli atleti con aritmie ventricolari.....	pag 13
1.3 Differenze tra uomo e donna.....	pag 15
1.3.1 Cause di morte cardiaca improvvisa nelle donne.....	pag 18
2. Scopo dello studio	pag 21
3. Materiali e metodi	pag 22
3.1 Raccolta dei dati clinico-anamnestici e strumentali.....	pag 22
3.2 Caratteristiche dell'aritmia ventricolare.....	pag 23
3.3 Risonanza magnetica cardiaca.....	pag 25
3.3.1 Sequenze post-contrasto e valutazione del LGE.....	pag 25
3.4 Analisi statistica.....	pag 26

4. Risultati	pag 28
4.1 Caratteristiche generali della popolazione.....	pag 28
4.2 Caratteristiche delle aritmie ventricolari.....	pag 30
4.3 caratteristiche della risonanza magnetica cardiaca.....	pag 31
4.4 Diagnosi finale.....	pag 34
5. Discussione	pag 36
6. Conclusioni	pag 39
Bibliografia	pag 40

RIASSUNTO

Introduzione: le differenze biologiche tra maschi e femmine possono determinare adattamenti cardiaci all'esercizio fisico. È noto che l'incidenza di morte cardiaca improvvisa negli atleti di sesso maschile sia maggiore rispetto alle atlete di sesso femminile. Ad oggi, non è chiaro se, tra gli atleti con aritmie ventricolari vi siano differenze di genere in termini di presenza di substrato miocardico patologico.

Scopo: valutare se, a parità di aritmie ventricolari, vi siano differenze nella presenza di substrato miocardico, inteso come cicatrice non ischemica, tra atleti di sesso maschile e femminile.

Materiali e metodi: sono stati inclusi tutti gli atleti che hanno eseguito una risonanza magnetica cardiaca (RMC) con mezzo di contrasto presso il nostro Ospedale per indagare la presenza di aritmie ventricolari, per i quali avevamo a disposizione degli accertamenti (prova da sforzo, ECG Holter) per la valutazione delle caratteristiche delle aritmie. Sono stati esclusi gli atleti con cardiomiopatia o canalopatia già nota e gli atleti di età > 50 anni o con fattori di rischio cardiovascolari, a meno che la genesi ischemica non fosse stata esclusa. Per tutti gli atleti sono state valutate le caratteristiche dell'extrasistolia ventricolare, in particolare la morfologia, la complessità, la relazione con lo sforzo fisico, il burden. La presenza di cicatrice miocardica macroscopica è stata valutata analizzando qualitativamente la presenza ed estensione del late gadolinium enhancement (LGE)

Risultati: sono stati analizzati 130 atleti, di cui 89 (68%) maschi e 41 (32%) femmine; l'età media era di 33 (± 14) anni. Le due popolazioni (atleti maschi e femmine) non differivano significativamente per parametri clinici ed elettrocardiografici, caratteristiche dei BPV e tipo, intensità e durata dell'attività sportiva. La presenza di LGE non differiva significativamente tra atleti maschi e femmine (LGE presente nel 37% della popolazione totale, di cui 39% negli uomini e 31% nelle donne, $p=0,44$). Tuttavia, tra i pazienti con LGE, gli uomini presentavano una cicatrice significativamente più estesa in termini di numero di segmenti coinvolti (LGE>3 segmenti nel 57% degli uomini e nel 7% delle donne, $p<0,001$). All'analisi di regressione logistica multivariata eseguita considerando le caratteristiche di rischio dei BPV (morfologia uncommon, comportamento adrenergico-dipendente, complessità), il

nesso maschile si è confermato incidere significativamente sull'estensione del LGE ($p=0,01$).

Conclusioni: nella nostra popolazione di atleti con BPV, a parità di caratteristiche delle aritmie, non è stata riscontrata una differenza significativa nella presenza o meno di cicatrice miocardica tra atleti maschi e femmine. Tuttavia, quando la fibrosi era presente, gli atleti uomini, rispetto alle donne, hanno mostrato una maggior estensione della cicatrice. Tali risultati sembrerebbero confermare l'ipotesi di una maggior tendenza alla fibrogenesi nell'uomo rispetto alla donna

ABSTRACT

Introduction: biological differences between males and females may result in distinct cardiac adaptations to exercise. It is known that the incidence of sudden cardiac death in male athletes is higher than in female athletes. So far, it is not clear whether, among athletes with ventricular arrhythmias, sex differences exist in terms of the presence of an underline pathological myocardial substrate.

Aims: analyzing if there are differences in the presence of myocardial substrate, meant as non-ischemic scar, between male and female athletes with similar ventricular arrhythmias.

Methods: we included all athletes who underwent contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CMR) at our Hospital to investigate the presence of premature ventricular beats (PVB), and we analyzed the tests performed (stress test, ECG ambulatory monitoring) to evaluate the arrhythmias' characteristics. We excluded athletes with known cardiomyopathy or channelopathy and those aged > 50 years or with cardiological risk factors, unless a possible ischemic nature was excluded. For all athletes, the characteristics of PVB, in particular the morphology, exercise-behavior, complexity and burden, were evaluated. The presence of non-ischemic myocardial scar was assessed by analyzing the late gadolinium enhancement (LGE) presence and extension.

Results: we evaluated 130 athletes, of whom 89 (68%) males and 41 (32%) females; mean age was 33 (± 14). The two populations did not significantly differ for clinical and electrocardiographic parameters, PVB characteristics and sport type and intensity. LGE presence did not significantly differ between males and females (LGE was present in 37% of the overall population, respectively 39% of males and 31% of females, $p=0,44$). Nonetheless, among athletes with LGE, males had significantly greater scar extent, in terms of number of segments involved (LGE>3 segments in 57% of males and 7% of females, $p<0,001$). On the multivariate logistic regression analysis performed considering PVB high-risk features (uncommon morphology, adrenergic-behavior, complexity), male sex was confirmed to significantly affect LGE extension ($p=0,01$).

Conclusions: in our population of athletes with PVB, in presence of the same PVB characteristics, no significant difference was found in the presence of myocardial fibrosis between male and female athletes. However, when fibrosis was present, male athletes, as compared to female athletes, showed a greater scar extent. These results may confirm the hypothesis of a greater tendency to fibrogenesis in men as compared to women.

1. INTRODUZIONE

1.1 Morte cardiaca improvvisa negli atleti

L'attività sportiva praticata abitualmente può offrire nel lungo periodo un'adeguata protezione contro le patologie cardiovascolari [1, 2]. Diversi studi epidemiologici hanno tuttavia dimostrato la stretta correlazione tra esercizio fisico e rischio di morte cardiaca improvvisa [3]. Per morte cardiaca improvvisa (MCI) legata allo sport si intende una morte inaspettata che si verifica durante o fino a 24 ore dopo l'esercizio fisico, che colpisce un individuo sano e che viene testimoniata da uno spettatore.

Il rischio di MCI tra gli atleti o durante l'attività sportiva varia nelle diverse serie riportate in letteratura [3, 6]. In genere aumenta con l'età ed è maggiore negli uomini. In adulti apparentemente sani (>35 anni), corridori o maratoneti, il tasso stimato di MCI varia da 1:15.000 a 1:50.000/anno. In confronto, nei giovani atleti (≤ 35 anni) è stata riportata un'incidenza significativamente inferiore di eventi fatali, nell'ordine di 0,5-1/100.000/anno. Van Camp et al. in un'indagine su base nazionale hanno stimato una prevalenza della MCI negli atleti delle scuole superiori e dei college negli Stati Uniti pari a 0,4 per 100.000 atleti all'anno tra il 1983 e il 1993 [4]. Al contrario, Harmon et al. hanno riportato un'incidenza più elevata (2,28/100.000/anno) di MCI tra gli atleti della National Collegiate Athletic Association [5]. Uno studio prospettico condotto nella Regione Veneto ha riportato un'incidenza di MCI di 2,3 (2,62 nei maschi e 1,07 nelle femmine) per 100.000 atleti all'anno per tutte le cause e di 2,1 per 100.000 atleti all'anno per cause cardiovascolari [6]. Il diverso tasso di MCI riscontrato nei vari studi può essere spiegato da una serie di fattori, tra cui la fascia d'età, la percentuale di uomini e la metodologia di raccolta dei dati. A questo proposito Harmon et al. hanno riscontrato che solo il 56% dei casi di MCI sarebbe stato identificato basandosi solo sui rapporti dei media [5].

Il rischio di MCI è correlato ad un concorso di variabili quali l'età, il sesso (rapporto tra atleti maschi-femmine raggiunge valori di 10:1), l'intensità della pratica sportiva e la presenza di un substrato patologico nell'atleta. Gli adolescenti e i giovani adulti, sia maschi che femmine, che praticano sport a livello agonistico presentano un rischio maggiore di MCI rispetto alle loro controparti sedentarie, stimato

approssimativamente di 3 volte maggiore (Fig. 1) [3]. Le verifiche effettuate segnalano che l'impegno fisico vigoroso sembra aumentare in modo determinante l'incidenza sia dell'arresto cardiaco sia dell'infarto miocardico acuto in coloro che non praticano un'attività fisica regolare. Tuttavia, lo sport, di per sé, non è una causa di aumento della mortalità; piuttosto, può agire come fattore scatenante dell'arresto cardiaco in presenza di malattie cardiovascolari sottostanti che predispongono ad aritmie ventricolari pericolose per la vita, come la cardiomiopatia aritmogena (ACM), la cicatrice del ventricolo sinistro, la CAD prematura o le anomalie coronariche congenite (CCA) [3].

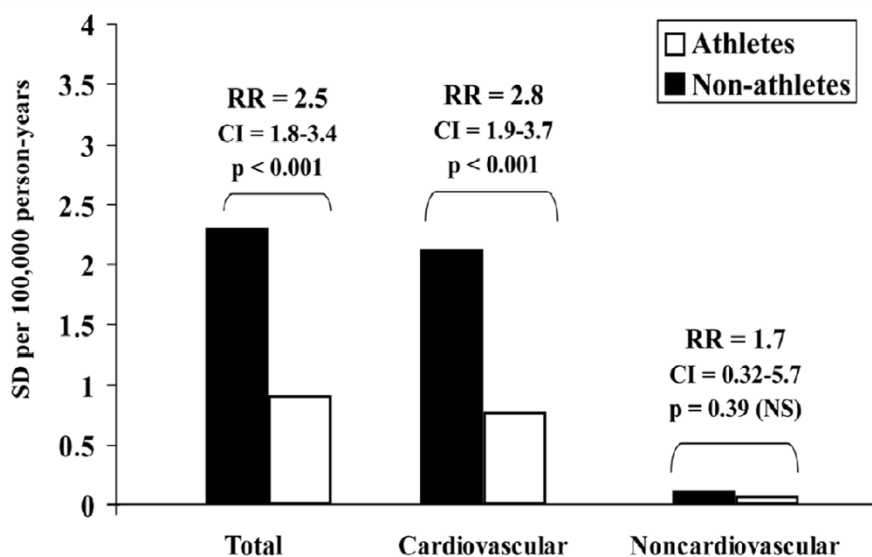


Figura 1 – Incidenza e rischio relativo (RR) di morte improvvisa nei giovani atleti e non atleti da cause cardiovascolari e non cardiovascolari. *Adattato da Corrado et al. Herz 2006;31:553-8.*

Le cause di MCI hanno natura diversa a seconda dell'età dell'atleta. Negli atleti più giovani (<35 anni) le cause più comuni di MCI sono essenzialmente genetiche o congenite come la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena e le anomalie coronariche. È stato anche evidenziato che, in una percentuale significativa, i giovani atleti che muoiono improvvisamente non presentano traccia di una cardiopatia strutturale e, in questi casi, la causa dell'arresto cardiaco è correlata ad una disfunzione elettrica primaria: le patologie da difetti ereditari dei canali ionici cardiaci (canalopatie), in primis le sindromi del QT lungo e QT corto, la sindrome di Brugada e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

[7]. Negli atleti con più di 35 anni la maggioranza dei decessi è correlata a sindrome coronarica acuta su base aterosclerotica.

La morte improvvisa può essere causata anche da un meccanismo non aritmico, ad esempio la rottura aortica spontanea come complicanza della sindrome di Marfan o della bicuspidia aortica. Altra causa può essere il trauma improvviso al torace che, senza creare lesioni strutturali alle coste, allo sterno o al cuore, può innescare una fibrillazione ventricolare che porta alla morte dell'atleta [8].

Una delle cause emergenti negli atleti è invece la cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro (NLVS). Questa è stata collegata ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa in pazienti senza malattia coronarica o precedente infarto miocardico, anche in presenza di una funzione ventricolare sinistra conservata. Spesso non viene rilevata da accertamenti di primo livello quali l'elettrocardiogramma e l'ecocardiogramma. È tuttavia evidenziabile tramite risonanza magnetica cardiaca (RMC) con mezzo di contrasto che permette la caratterizzazione del tessuto miocardico mediante la tecnica del late gadolinium enhancement (LGE). Tramite questa metodica vengono fornite informazioni sulla presenza, la morfologia e la distribuzione parietale di tessuto cicatriziale patologico [9, 10]. Il substrato anatomico del LGE è rappresentato dall'espansione del tessuto extracellulare, in particolare dalla sostituzione del normale miocardio con tessuto fibroso o fibroadiposo [11, 12]. La presenza di una cicatrice miocardica fa parte delle manifestazioni di un ampio spettro di malattie strutturali del muscolo cardiaco a rischio di morte cardiaca improvvisa. Le più importanti patologie cardiache che si manifestano con una NLVS isolata sono la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), la pregressa miocardite e, più raramente, patologie da accumulo come la sarcoidosi [13]. In figura 2 sono riassunte le principali cause di MCI negli atleti raccolte nella Regione Veneto dal 1980 al 2013.

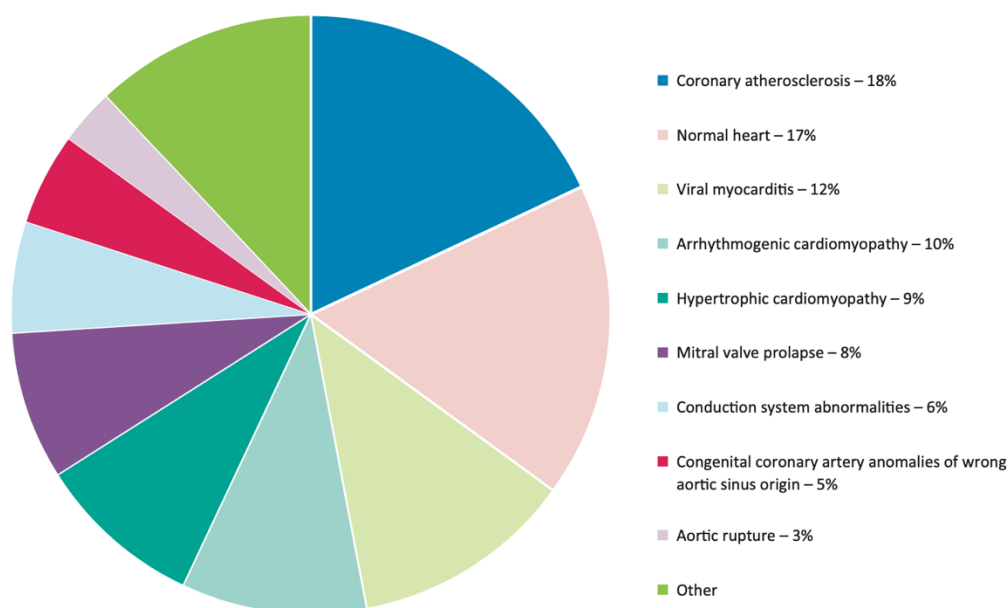


Figura 2 - Eziologia della morte cardiaca improvvisa in una serie di 650 casi consecutivi di morte improvvisa in giovani e atleti nella regione di Veneto 1980-2013. *Adattato da Thiene, Clinical Medicine 2018 Vol 18, No 2: s17-s23*

1.2 Stratificazione del rischio aritmico nell'atleta

Al fine di minimizzare i rischi correlati all'attività sportiva, in Italia è previsto uno screening pre-partecipazione con l'obiettivo di identificare in atleti asintomatici e apparentemente sani patologie cardiovascolari pericolose per la vita [14-16]. La legge italiana prevede che ogni soggetto che pratica attività sportiva agonistica debba ottenere l'idoneità sportiva attraverso una valutazione clinica che comprende anamnesi, esame obiettivo, ECG con prova da sforzo e spirometria, con validità annuale [17]. L'anamnesi personale comprende la valutazione dell'impegno fisico dell'atleta, in particolare il tipo di sport praticato, l'intensità, la durata degli allenamenti e la frequenza delle competizioni. Si valutano poi i fattori di rischio cardiovascolare e l'utilizzo di eventuali sostanze cardiotossiche come alcool e cocaina. Vengono inoltre rilevati i segnali di allarme lamentati dall'atleta o dai familiari come dolore toracico da sforzo, sincope, palpitazioni e dispnea eccessiva rispetto allo sforzo sostenuto che orientano verso approfondimenti diagnostici. Oltre all'anamnesi personale, è utile eseguire un'anamnesi familiare al fine di valutare disordini cardiovascolari di natura genetica. L'esame obiettivo comprende

l'auscultazione per la ricerca di eventuali soffi cardiaci, la palpazione dei polsi, la ricerca di eventuali anomalie proprie della sindrome di Marfan, come il pectus excavatum o carinatum e la scoliosi toraco-lombare, la misurazione della pressione arteriosa brachiale bilaterale [17].

La diagnosi di aritmie ventricolari in sportivi apparentemente sani richiede l'esecuzione di accertamenti di secondo livello (ecocardiogramma, Holter ECG e prova da sforzo massimale) volti all'esclusione di una possibile cardiopatia a rischio di MCI. Il test da sforzo è uno strumento fondamentale per intercettare anomalie elettrocardiografiche o aritmie assenti all'ECG a riposo. E' richiesto uno sforzo massimale fino ad esaurimento muscolare, non limitato all'85% delle frequenza cardiaca massima prevista. Questo è utile per provocare battiti prematuri ventricolari (BVP) indotti da fattori adrenergici che possono verificarsi solo al culmine dello sforzo. La diagnosi precoce attraverso lo screening pre-partecipazione può in concreto prevenire la MCI attraverso la modifica dello stile di vita, la riduzione dell'attività sportiva agonistica, il trattamento farmacologico quando indicato e l'utilizzo del defibrillatore impiantabile [16].

Tuttavia va tenuto in considerazione che alcune patologie cardiache sono rilevabili solo con indagini di terzo livello, in particolare risonanza magnetica cardiaca (RMC). Per esempio, la variante a dominanza sinistra della cardiomiopatia aritmogena, la "cicatrice non ischemica" del ventricolo sinistro e la variante apicale della cardiomiopatia ipertrofica sono patologie aritmiche che possono facilmente sfuggire all'ecocardiogramma [37-40]. Poiché le indagini di terzo livello sono costose e poco disponibili, è indispensabile disporre di strumenti che permettano di selezionare il sottogruppo di atleti con aritmie ventricolari con maggiori probabilità di patologia associata.

1.2.1 Le aritmie nell'atleta

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono molto utili per orientare le indagini successive, in particolare l'interpretazione dell'ECG che potrebbe rilevare anomalie comuni o non comuni (figura 3) [18, 19]. Fra le anomalie comuni è compreso il pattern di ripolarizzazione precoce che è legato all'allenamento e alla risposta di

rimodellamento elettrico del cuore. Le anomalie non comuni sono invece spesso legate a cardiomiopatie o canalopatie come l'inversione dell'onda T, la depressione del segmento ST, il QT lungo, il QT corto, il pattern di Brugada, i disturbi di conduzione, la pre-eccitazione ventricolare e le onde Q patologiche [19, 20]. Tali anomalie richiedono approfondimenti diagnostici per escludere una patologia sottostante.

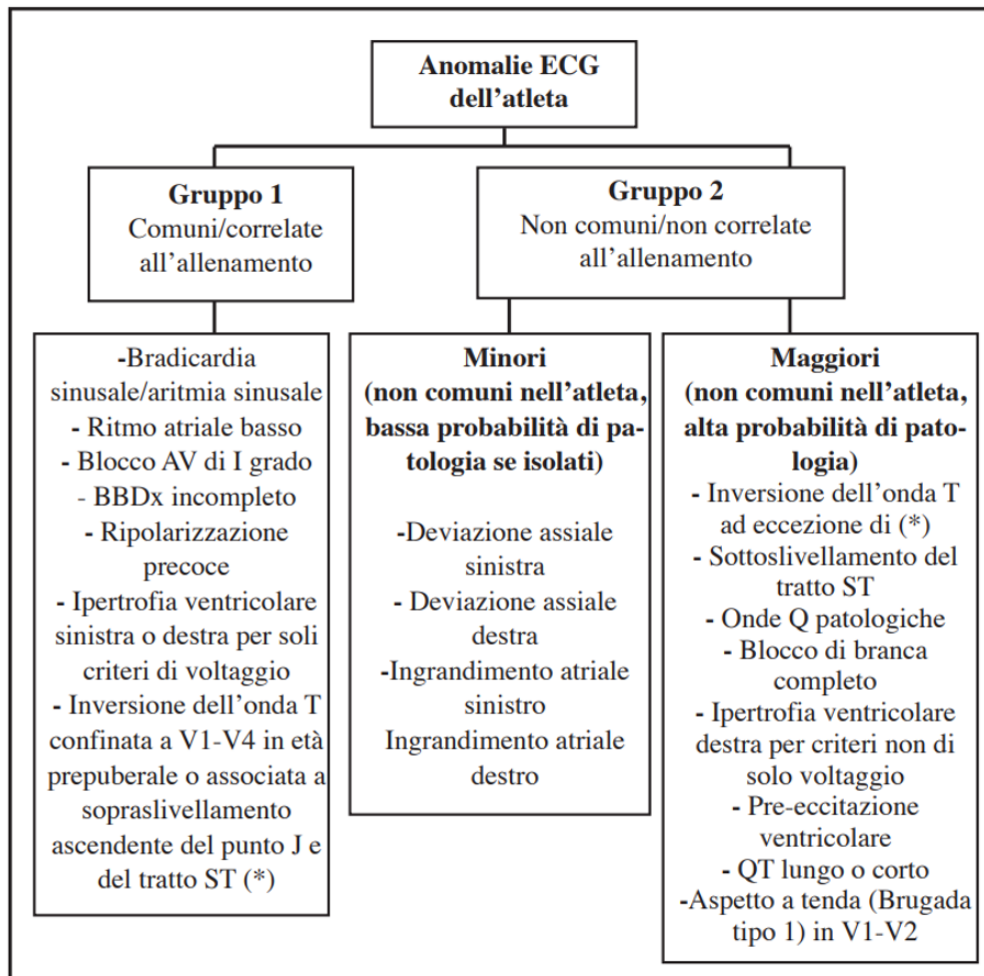


Figura 3 – Classificazione delle anomalie ECG nell'atleta

Il sospetto di un substrato patologico sottostante può derivare dalla rilevazione di BVP, documentati all'ECG a 12 derivazioni, all'Holter-ECG o ai test da sforzo. I battiti ventricolari prematuri, detti anche battiti ectopici ventricolari, extrasistoli ventricolari o aritmie ventricolari, sono singoli impulsi ventricolari dovuti ad un anomalo automatismo dei cardiomiociti o alla presenza di circuiti di rientro nel ventricolo. I BVP presentano caratteristiche di rischio differenziate che orientano gli accertamenti diagnostici di secondo e terzo livello da svolgere.

Il primo elemento che viene considerato nella valutazione di un atleta con aritmie ventricolari è il cosiddetto “burden” aritmico, inteso come numero di BPV nelle 24h. La numerosità dei BVP al monitoraggio ECG, a differenza di quanto si pensava inizialmente, non viene considerata di per se’ come indicazione a svolgere ulteriori test diagnostici in quanto è stato dimostrato che foci extrasistolici benigni (spesso localizzati nel tratto di efflusso) possono dar luogo ad un numero molto elevato di BVP all’Holter-ECG delle 24 h in assenza di un substrato patologico [21, 22]. La morfologia dei BVP è una caratteristica che identifica la sede di origine dell’aritmia e rappresenta un dato fondamentale ai fini prognostici e terapeutici. I BVP in atleti senza malattie cardiache si presentano il più delle volte con una morfologia che suggerisce un’origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro o sinistro: hanno morfologia simile al blocco di branca sinistra (BBS) con un pattern assiale verticale. Altra sede tipica di origine dei BVP è il fascicolo posteriore della branca sinistra: questi si presentano con QRS stretto, pattern simile al blocco di branca destra (BBD) e asse superiore. Questi BVP, considerati “comuni”, di solito diminuiscono durante lo sforzo [21, 22]. I BVP con una morfologia simile al blocco di branca sinistra (BBS) e asse intermedio/superiore (che denota un’origine ventricolare destra o settale) e quelli con una morfologia simile al BBD, QRS larghi e asse superiore (che indica un’origine dalla parete laterale del VS), sono classificati come non comuni perché comportano un maggior rischio di essere associati ad una patologia sottostante. Il sospetto aumenta quando le aritmie aumentano di numero o complessità durante lo sforzo (figura 4) [23-28]. Anche la complessità dei BVP, intesa come manifestazioni di coppie, triplette o episodi di tachicardia ventricolare all’ECG, può determinare il sospetto di una patologia cardiaca sottostante, specie quando la complessità aumenta durante l’impegno fisico [29-34].















QRS Morphology	Probable Origin of PVB	Disease Probability	V1 Pattern	aVF Pattern
Common				
LBBB, late precordial transition (R/S = 1 after V3), inferior axis.	Right ventricular outflow tract.	Usually benign.		
LBBB, inferior axis, small R waves in V1, early precordial transition (R/S = 1 by V2 or V3).	Left ventricular outflow tract.	Usually benign.		
QRS <130 ms resembling a typical RBBB/left anterior fascicular block.	Left posterior fascicle of the left bundle branch.	Usually benign.		
QRS <130 ms resembling a typical RBBB/left posterior fascicular block.	Left anterior fascicle of the left bundle branch.	Usually benign.		
Uncommon				
Atypical RBBB, QRS ≥ 130 ms, positive QRS in V1–V6 and inferior axis.	Anterior mitral annulus/left ventricular outflow tract.	Usually benign but may be associated with myocardial disease.		
Atypical RBBB, QRS ≥ 130 ms, intermediate or superior axis.	Left ventricular free wall.	May be associated with myocardial disease.		
LBBB, superior or intermediate axis.	Right ventricular free wall or interventricular septum.	May be associated with myocardial disease.		

Figura 4 – Classificazione della morfologia dei BVP in base alla probabilità di un sottostante substrato miocardico. *da Brunetti et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Athletes with Premature Ventricular Beats J. Clin. Med. 2022, 11,426. <https://doi.org/10.3390/jcm11020426>*

Infine, la valutazione dei BVP deve comprendere la loro relazione con lo sforzo. Sono infatti più frequentemente manifestazioni di una patologia cardiaca sottostante i BVP che compaiono, persistono o aumentano durante la prova da sforzo. Al contrario, la scomparsa dei BVP durante la prova da sforzo è più caratteristica delle forme benigne, in particolare delle aritmie ad insorgenza dal tratto di efflusso [35, 36]. Va tenuto in considerazione che la prognosi delle aritmie dipende dalla presenza o meno di una sottostante patologia strutturale o elettrica, piuttosto che dalla relazione con lo sforzo e che la maggior parte delle ricerche non dimostrano una correlazione tra i BPV indotti dall'esercizio e la mortalità per tutte le cause [40]. Biffi et al. hanno dimostrato che il "burden" aritmico tende a ridursi con il disallenamento negli atleti con BPV frequenti senza sottostante cardiopatia [41]. Secondo questa teoria i BPV possono rappresentare un epifenomeno del cosiddetto "cuore d'atleta", cioè essere legati al rimodellamento cardiaco secondario all'allenamento. Tuttavia, lo stesso gruppo ha osservato che la ripresa dell'allenamento non si associava a una ricomparsa delle aritmie e che non vi era una correlazione tra la prevalenza di aritmie ventricolari e il grado di ipertrofia ventricolare sinistra secondaria all'allenamento [42].

1.2.2 Valutazione degli atleti con aritmie ventricolari

L'esclusione di un substrato patologico negli atleti con BVP documentati richiede un iter diagnostico che comprende indagini cliniche e strumentali di primo, secondo e terzo livello. Le indagini di prima linea dovrebbero comprendere anamnesi, esame obiettivo, ECG a riposo e con test da sforzo, l'Holter ECG delle 24 ore con una sessione di allenamento ed ecocardiografia [88]. Se le indagini di prima linea risultano normali, si eseguiranno comunque accertamenti più approfonditi (in particolare la RMC) se i BVP presentano caratteristiche di rischio per morfologia, complessità e relazione con l'esercizio. L'analisi dell'ECG a riposo è fondamentale nell'inquadramento dell'atleta con extrasistolia poiché la presenza o assenza di anomalie modifica sostanzialmente la probabilità che l'aritmia possa essere associata ad una sottostante cardiopatia. Le anomalie ECG associate alle cardiomiopatie aritmiche includono le anomalie della ripolarizzazione come le onde T negative e la depressione del segmento ST-T, le onde Q patologiche, i

disturbi di conduzione, la preeccitazione ventricolare, il QT lungo e il QT corto, le anomalie della ripolarizzazione “tipo Brugada” [43]. L’ipertrofia ventricolare sinistra e destra nello sportivo assumono rilevanza se associati ad alterazioni della depolarizzazione (deviazione assiale, onde Q patologiche) o della ripolarizzazione (sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell’onda T). Le alterazioni della ripolarizzazione nelle derivazioni anteriori V1-V3/ V4 che persistono dopo la pubertà vanno considerate come un possibile segno di malattia (in particolare di cardiomiopia aritmogena), a meno che non siano precedute da sopraslivellamento del punto J e del tratto ST nell’atleta di etnia afrocaribica [44, 45]. Le alterazioni della ripolarizzazione in sede laterale e inferiore invece non possono mai essere considerate normali a priori, indipendentemente da età ed etnia.

L’ECG è uno strumento essenziale per la valutazione iniziale dell’atleta con BVP, mentre l’ecocardiografia rappresenta un importante strumento diagnostico successivo per l’individuazione di anomalie cardiache strutturali. In questi individui, l’ecocardiografia è finalizzata alla valutazione della funzione sistolica e diastolica, delle valvulopatie, dei difetti cardiaci congeniti o acquisiti e delle cardiomiopatie che possono causare delle aritmie ventricolari. Inoltre, considerando che le anomalie coronariche rappresentano un’importante causa di MCI negli atleti [46], l’ecocardiografia è raccomandata quale primo strumento diagnostico nella valutazione dell’origine delle coronarie negli atleti [47-49]. L’ecocardiografia possiede tuttavia alcune limitazioni: infatti, non è in grado di diagnosticare anomalie coronariche quali ponti intramiocardici e non è in grado di evidenziare la fibrosi miocardica; in questi casi è necessario ricorrere alla RMC con mezzo di contrasto.

La RMC può affinare l’iter diagnostico in pazienti con aritmie ventricolari, permettendo l’identificazione di anomalie strutturali miocardiche che rimarrebbero altrimenti sconosciute [50]. Dovrebbe essere eseguita quando le extrasistoli ventricolari hanno una morfologia tipo BBD, con QRS ampio, asse superiore e di numero e complessità che aumentano con l’esercizio. La RMC è prescritta anche per la cardiomiopia aritmogena del ventricolo sinistro (ALVC), caratterizzata da un coinvolgimento precoce e predominante del ventricolo sinistro come risultato di uno specifico background genetico. La RMC fornisce una precisa valutazione delle dimensioni, funzione e cinetica dei ventricoli ed è in grado di fornire un’accurata

caratterizzazione tissutale, in particolare identificando e quantizzando la fibrosi miocardica. La RMC si è mostrata in grado di identificare anomalie strutturali, in particolare l'accumulo in fase tardiva del gadolinio in sede subepicardica o intramurale del ventricolo sinistro, suggestivo per cicatrice non ischemica, in un numero rilevante di atleti con aritmie ventricolari [51, 52] o anomalie della ripolarizzazione ventricolare apparentemente inspiegate [50, 53]. Tali cicatrici possono sfuggire facilmente all'ecocardiogramma poiché hanno una distribuzione segmentaria e risparmiano il versante subendocardico che contribuisce maggiormente all'ispessimento sistolico della parete ventricolare [54]. Di conseguenza, questa tecnica di imaging risulta particolarmente utile negli atleti che presentano aritmie ventricolari suggestive di origine dal ventricolo sinistro (BBD e QRS largo), specialmente se complesse e indotte dallo sforzo, anche in caso di ecocardiogramma negativo.

1.3 Differenze tra uomo e donna

La percentuale delle atlete donna negli eventi competitivi sportivi è aumentata negli ultimi anni arrivando a rappresentare circa la metà degli atleti. Le donne tuttavia sono poco rappresentate sia nella ricerca sugli sport ricreativi che competitivi. Questo è ancora più evidente durante la gravidanza, uno stato biologico unico per cambiamenti emodinamici che hanno implicazioni sulla performance atletica e su sottostanti condizioni cardiovascolari. Inoltre le fluttuazioni ormonali durante diverse fasi del ciclo mestruale possono influenzare l'allenamento e le prestazioni fisiche, la termoregolazione e il metabolismo basale, tutti fattori che contribuiscono alla performance dell'esercizio fisico e alla salute cardiovascolare [57]. C'è un'urgente necessità di includere un maggior numero di donne nella ricerca sportiva, per esaminare gli effetti di fattori specifici del sesso femminile, come l'assetto ormonale, il ciclo mestruale, l'uso di contraccettivi ormonali, la gravidanza e la menopausa sulla fisiologia dello sport, sulle prestazioni sportive e sulla salute cardiovascolare [55, 56]

È stato riscontrato che la morte cardiaca improvvisa correlata allo sport (SrSCD) si verifica significativamente più spesso nei maschi che nelle femmine [58]. Sebbene

sia l'esercizio fisico a breve che quello a lungo termine siano notoriamente associati ad una moltitudine di cambiamenti strutturali e funzionali del cuore per soddisfare la maggiore richiesta di gittata cardiaca, le differenze biologiche tra maschi e femmine possono determinare adattamenti cardiaci distinti dopo l'esercizio, portando a una sproporzione nell'incidenza della SrSCD tra i due sessi [59]. Scoprire il ruolo del sesso femminile nella minore incidenza di SrSCD potrebbe rivelare utili informazioni sui meccanismi sottostanti e, di conseguenza, sulla prevenzione della SrSCD. L'insorgenza di SrSCD nelle donne è risultata notevolmente inferiore a quella degli uomini in diversi studi. In uno studio prospettico, basato su un registro di comunità, condotto in Francia, solo il 5,2% di 820 SrSCD si è verificato nelle donne, il che corrisponde a un rapporto maschi/femmine di 18:1 [60]. Il rapporto maschi/femmine nelle SrSCD variava da 7:1 a 32:1 secondo i diversi studi [61, 62]. Si potrebbe presumere che la differenza di sesso nell'insorgenza di SrSCD sia attribuibile ad una minore partecipazione delle donne allo sport. D'altra parte, questa ipotesi è contrastata da studi condotti negli Stati Uniti (1983-93), in Francia (2005-10) e in Germania (2012-14) che riportano l'incidenza di SrSCD nelle femmine per milione di partecipanti allo sport e dimostrano comunque incidenze inferiori rispetto ai maschi [60, 63, 64].

La diversa incidenza di MCI tra maschi e femmine può essere dovuta a differenze nello sport praticato e nell'intensità dell'esercizio. L'incidenza di SrSCD tra gli atleti per milione atleti di sesso femminile per anno è stata rispettivamente di 20,3 nella pallavolo femminile, 21,2 nella corsa campestre (contro 23,3 nei maschi), 17,4 nel nuoto (contro 23,4 nei maschi) e 13,0 nella pallacanestro (contro 111,4 nei maschi) [65]. Pertanto, anche all'interno degli stessi sport, persiste una differenza nell'incidenza di SrSCD tra atleti maschi e femmine. Tuttavia, gli uomini praticano più frequentemente attività fisica moderata e vigorosa rispetto alle donne [66]. I dati suggeriscono che il jogging/corsa, il ciclismo e il nuoto (sport di resistenza) sono attività comunemente associate a SCD in entrambi i sessi [61].

Le specificità nell'adattamento cardiaco femminile all'esercizio fisico possono contribuire alle differenze di sesso nell'incidenza di SrSCD. Le risposte fisiologiche e fisiopatologiche all'esercizio fisico a breve e lungo termine differiscono tra maschi e femmine e i conseguenti adattamenti cardiaci, come il grado di ipertrofia, il rimodellamento ventricolare, la fibrosi e l'aterosclerosi, sono specifici per il sesso.

I meccanismi di questa variazione includono differenze di sesso negli ormoni, nel tono autonomico, nella pressione arteriosa e nella presentazione delle sindromi coronariche acute [59]. Il grado di ipertrofia cardiaca causato dall'esercizio di resistenza a lungo termine dipende in parte dai polimorfismi del gene dell'angiotensinogeno negli individui [67]. L'ipertrofia ventricolare sinistra è stata associata ad aritmie ventricolari ed è risultata essere un fattore predittivo indipendente di MCI [68]. Mentre nei maschi il testosterone promuove direttamente l'ipertrofia legandosi ai recettori androgeni dei miociti [69], gli estrogeni inibiscono l'ipertrofia miocardica indotta dall'angiotensina II attraverso l'inibizione della calcineurina da parte del recettore beta degli estrogeni [70, 71]. Pertanto, una maggiore ipertrofia in seguito all'esercizio fisico nei maschi può contribuire a un rischio più elevato di SrSCD. Nello studio di Finocchiaro et al., un sottogruppo di atleti (15%) ha mostrato un'ipertrofia/rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro (VS), costituito per lo più da maschi e solo in minima parte da femmine (4%; $p = 1/4 0,001$). La risposta fisiologica più comune nelle femmine è stata, invece, un'ipertrofia eccentrica del VS, osservata nel 22% delle femmine (rispetto al 16% dei maschi; $p < 0,001$) [72]. Questa osservazione è rilevante dal punto di vista clinico, in quanto dimostra che lo spessore assoluto della parete VS nelle atlete (11 mm) non si estende mai nell'area grigia (13-15 mm) tra il cuore d'atleta e la cardiomiopatia ipertrofica, mentre si verifica in una minoranza non trascurabile (3%) di maschi [73]. Vale la pena notare che il rimodellamento cardiaco interessa, anche in modo sostanziale, le altre camere cardiache negli atleti di sesso femminile e maschile. Il rimodellamento del ventricolo destro (VD) merita particolare attenzione in considerazione delle potenziali conseguenze cliniche negative attribuite agli allenamenti di resistenza a lungo termine. Le atlete femmine mostrano dimensioni del ventricolo destro e sinistro standardizzate per la superficie corporea maggiori rispetto agli atleti maschi in tutti gli sport [74]. Le donne presentano una frazione di eiezione (FE) del ventricolo destro maggiore rispetto ai maschi [75], tuttavia una FE ventricolare destra inizialmente più elevata può consentire alle femmine di tollerare una maggiore dilatazione del ventricolo destro in seguito all'esercizio fisico prima che si verifichi una disfunzione del ventricolo stesso.

I maschi hanno comunemente un esordio più precoce della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) e fenotipi più gravi [76]. Gli estrogeni potrebbero svolgere un ruolo protettivo nelle femmine, in quanto riducono l'apoptosi e la lipogenesi nei cardiomiociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte, mentre il testosterone ha un effetto opposto. Inoltre, livelli elevati di testosterone sono associati ad un rischio più elevato di aritmie ventricolari maligne nei maschi con ARVC, mentre livelli più bassi di estradiolo sono associati ad un rischio più elevato di aritmie ventricolari nelle femmine con ARVC [77].

Secondo alcuni studi, l'esercizio fisico prolungato ad alta intensità negli atleti di resistenza può causare infiammazione miocardica e stimolare la fibrosi miocardica, potenziale substrato per aritmie maligne e SrSCD [78]. La fibrosi miocardica è stata associata in modo indipendente ad una pressione arteriosa sistolica più elevata al picco dell'esercizio, suggerendo che una pressione arteriosa più bassa nelle donne a riposo e sotto sforzo potrebbe ostacolare la fibrosi miocardica. Inoltre, gli estrogeni inibiscono la proliferazione dei fibroblasti cardiaci e potrebbero anche spiegare il minor carico di fibrosi miocardica nelle atlete.

1.3.1 Cause di morte cardiaca improvvisa nelle donne

La SrSCD nelle donne è meno frequentemente correlata alla presenza di una patologia cardiaca strutturale rispetto agli uomini. Ad esempio, uno studio prospettico sulla MCI condotto in Francia ha stabilito che nel 42% delle SrSCD nelle donne non si riscontrava una causa strutturale, rispetto al 4% degli uomini [60]. Le cause di morte in questi casi di SrSCD femminili senza cardiopatia strutturale includevano la sindrome congenita del QT lungo (LQTS) e la sindrome da ripolarizzazione precoce. Analogamente, in uno studio retrospettivo condotto nel Regno Unito, la valutazione post-mortem ha rivelato un cuore normale nel 55% delle donne dopo SrSCD rispetto al 42% dell'intera coorte, composta per il 92% da uomini [79]. I dati cumulativi di vari studi hanno mostrato che, complessivamente, il 32% delle SrSCD femminili (in età 15-75 anni) era inspiegabile e il 7% è stato etichettato come dovuto a sindrome della morte aritmica improvvisa (SADS)/canalopatie (figura 5) [62, 63]. Sebbene la CAD sia la causa della maggior

parte delle SrSCD negli atleti di età superiore ai 35 anni, questa è meno comune nelle donne [80].

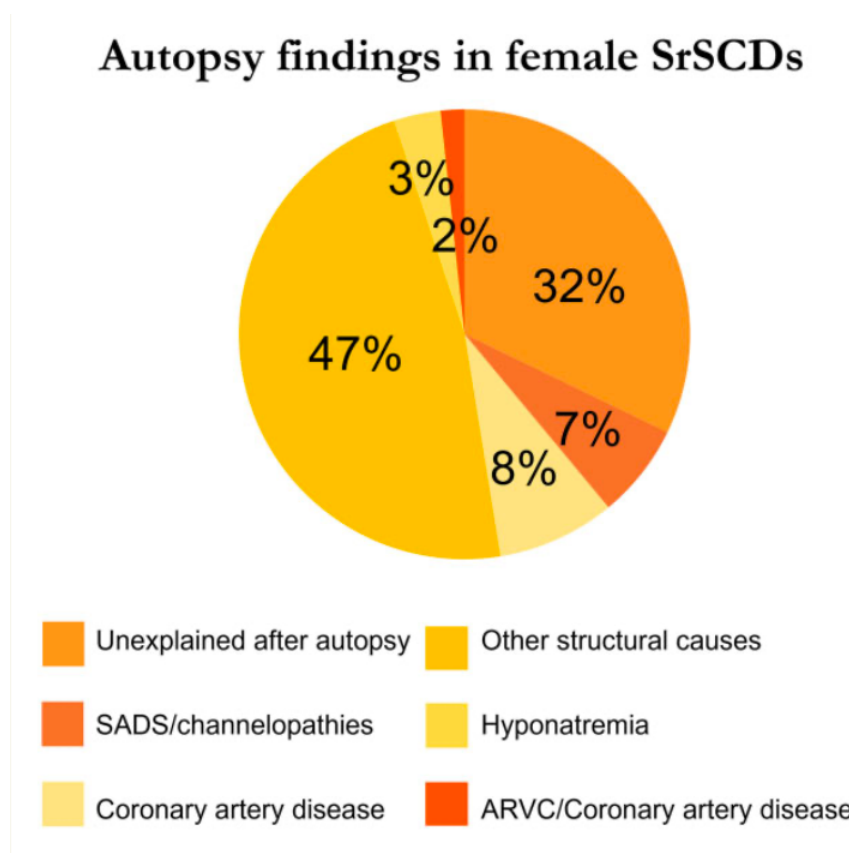


Figura 5 - Grafico che mostra le cause di 59 morti cardiache improvvise legate allo sport nelle donne sulla base dei dati riportati da diversi studi [60, 62, 63] da Deepthi Rajan et al. *Risk of sports-related sudden cardiac death in women*, *European Heart Journal* (2022) **43**, 1198–1206

Altre condizioni strutturali spesso associate a SrSCD nelle donne sono cardiomiopatia ipertrofica (HCM), anomalie coronariche, ARVC, fibrosi idiopatica e miocardite [62, 63]. La HCM è stata riscontrata nel 14% dei SrSCD femminili rispetto al 51% dei SrSCD maschili. Tuttavia, il 29% dei SrSCD femminili era dovuto ad anomalie coronariche rispetto al 14% dei SrSCD maschili. In sintesi, questi risultati suggeriscono che in un'ampia percentuale di SrSCD nelle donne non si riscontra una causa strutturale o la causa rimane inspiegata dopo l'autopsia; e in alcuni casi può essere attribuita a sindromi da morte cardiaca improvvisa aritmica, ad esempio LQTS, sindrome di Brugada o tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica. La predominanza femminile nella LQTS e la maggiore suscettibilità alla SCD nella LQTS1 e nella LQTS2 dopo la pubertà rispetto agli

uomini confermano che l'elevata proporzione di SrSCD non strutturali nelle donne potrebbe essere parzialmente spiegata dalla LQTS [81]. Se le atlete sono meno inclini a morire improvvisamente a causa di malattie strutturali, è probabile che la loro composizione genetica e ormonale le protegga dallo sviluppo di un substrato aritmogeno. Esistono inoltre prove sempre più evidenti del ruolo del tono simpatico come fattore scatenante di aritmie ventricolari pericolose per la vita negli atleti e queste suggeriscono che le atlete mostrano, in risposta a un test impegnativo, una minore attivazione simpatica rispetto ai maschi [81].

La SrSCD può effettivamente rappresentare un modello a risposta multipla, in cui fattori biologici, legati allo stile di vita e psicologici hanno un effetto cumulativo e multifattoriale (figura 6). Alcuni fattori influenzano la differenza di sesso nella SCD nella popolazione generale e nella SrSCD, come la dieta, il fumo, il consumo di alcol, lo stress, l'uso di farmaci e le comorbidità come il diabete e le malattie psichiatriche [83]. Altri fattori hanno un impatto specifico sulla SrSCD e potrebbero spiegare la differenza di sesso amplificata nell'incidenza della SrSCD. Ad esempio l'attenzione ai sintomi prodromici durante l'esercizio fisico, l'intensità dell'allenamento, la tendenza al sovraffaticamento durante l'esercizio, disturbi elettrolitici e uso di steroidi anabolizzanti [89]. Mentre gli uomini consumano più grassi, carne rossa e alcol, le donne consumano più frutta, verdura e cereali integrali. Tuttavia, anche in presenza di un apporto dietetico simile di grassi e colesterolo, gli uomini trasportano il colesterolo in eccesso principalmente sotto forma di lipoproteine a bassa densità, mentre le donne rispondono con un aumento maggiore di lipoproteine ad alta densità [84]. Questi fattori determinano un maggior rischio di aterosclerosi, CAD e SCD da causa ischemica negli uomini rispetto alle donne. Inoltre, va considerata una sproporzione tra i due sessi nella prevalenza di comorbidità con coinvolgimento o sequele cardiache. Il diabete è più diffuso negli uomini, mentre lo stress, l'ansia e la depressione sono più diffusi nelle donne [86, 87]. Lo stress può associarsi alla sindrome di takotsubo, mentre l'ansia e la depressione alla CAD [85].



Figura 6 – Fattori implicati nella morte cardiaca improvvisa correlata allo sport nelle donne. da Deepthi Rajan et al., *Risk of sports-related sudden cardiac death in women*, *European Heart Journal* (2022) 43, 1198–1206

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è valutare se vi sono differenze nella presenza di substrato miocardico tra atleti di sesso maschile e femminile con aritmie ventricolari.

3. MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati valutati per l'inclusione tutti gli atleti che si sono sottoposti a RMC con mezzo di contrasto nel nostro centro per approfondire la presenza di BVP. Gli atleti sono stati inclusi nello studio se:

- era presente una extrasistolia ventricolare che ha determinato l'indicazione ad eseguire la RMC
- era disponibile almeno un test elettrocardiografico (prova da sforzo o ECG Holter 24 ore a 12 derivazioni) per la valutazione delle caratteristiche dell'extrasistolia ventricolare
- è stata eseguita una RMN con mezzo di contrasto presso il nostro Ospedale nel periodo di studio compreso tra il 2018 e il 2022.

Sono stati esclusi dallo studio gli atleti con una diagnosi di cardiomiopatia o canalopatia già nota; sono stati anche esclusi anche gli atleti di età > 50 anni e quelli di età >35 anni con fattori di rischio per malattia coronarica, dolore toracico o sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, se non era disponibile un test (tomografia computerizzata coronarica o test di ischemia inducibile con imaging) che escludesse la presenza di malattia coronarica.

3.1 Raccolta dei dati clinico-anamnestici e strumentali

I dati raccolti provenivano dalle valutazioni cliniche ambulatoriali e dal fascicolo sanitario raccolto sul sistema informatizzato dell'Ospedale.

Le informazioni sistematicamente raccolte includevano dati anagrafici, dati relativi alla tipologia, volume e intensità dello sport praticato, storia anamnestica cardiologica personale e familiare, dati elettrocardiografici ed ecocardiografici. Gli elettrocardiogrammi sono stati interpretati come normali o anormali in accordo con i criteri internazionali del 2017 [2]. Questi criteri riconoscono tre categorie di anomalie:

1. quelle tipiche del cuore dell'atleta e considerate normali (ad esempio: bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare di primo grado, aumento del

- voltaggio QRS nelle derivazioni precordiali, inversione dell'onda T anteriore negli atleti di colore o nei bambini in età pre-puberale);
2. i reperti borderline, che sono considerati anormali solo se in numero ≥ 2 (allargamento atriale, deviazione dell'asse QRS e blocco di branca del fascio destro);
 3. alterazioni anormali, che giustificano ulteriori indagini per escludere una patologia sottostante (ad esempio: pre-eccitazione ventricolare, blocco di branca del fascio sinistro, inversione dell'onda T nelle derivazioni laterali).

L'ecocardiografia è stata interpretata secondo le attuali linee guida di cardiologia dello sport. In particolare, è stata considerata suggestiva di cuore d'atleta fisiologico in caso di ipertrofia ventricolare sinistra eccentrica, con dilatazione armonica di tutte le camere cardiache, che fosse compatibile con l'intensità dell'allenamento svolto.

Negli atleti >35 anni con fattori di rischio per malattia coronarica, dolore toracico o sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, e in tutti gli atleti di età superiore a 50 anni, la presenza di malattia coronarica è stata esclusa mediante tomografia computerizzata coronarica o test di ischemia inducibile con imaging. Lo studio è conforme alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico del nostro Ospedale. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto.

3.2 Caratteristiche dell'aritmia ventricolare

Gli atleti sono stati inclusi se riferiti a RMN per la presenza di extrasistolia ventricolare alla prova da sforzo o all'ECG Holter, e se almeno una di tali indagini era disponibile per la valutazione delle caratteristiche dei BVP. Le registrazioni sono state revisionate, in particolare, ogni singolo battito ectopico, pausa o artefatto e tutte le famiglie di battiti normali sono state confermate manualmente.

Per la prova da sforzo, sono stati valutati i seguenti dati:

- carico e frequenza cardiaca massime raggiunte
- sintomi cardiologici durante la prova (dolore toracico, cardiopalmo, dispnea, sincope)

- alterazioni del tratto ST-T
- burden, morfologia, complessità (coppie, NSVT) e relazione con lo sforzo dei BPV
- eventuale terapia antiaritmica/beta-bloccante in atto
- esecuzione dell'esame in fase di allenamento o di detraining.

Gli ECG Holter sono stati valutati se erano stati eseguiti con 12 derivazioni e se erano presenti almeno 23 ore di registrazione; sono stati analizzati:

- numero di BEV, morfologia, complessità e loro relazione con lo sforzo
- eventuale terapia antiaritmica/beta-bloccante in atto
- esecuzione dell'esame in fase di allenamento o di detraining.

La morfologia dei BVP è stata classificata come:

- tipo blocco di branca sinistra (BBS) se il complesso QRS ectopico era prevalentemente negativo nella derivazione V1
- tipo blocco di branca destra (BBD) se il complesso QRS ectopico era prevalentemente positivo o isodifasico nella derivazione V1.

L'asse del QRS nelle derivazioni periferiche è stato etichettato come inferiore se il battito ectopico era negativo in aVL e positivo in aVF. I BVP con una durata del QRS ≤ 130 millisecondi, con aspetto di un tipico BBD/deviazione assiale destra o sinistra, sono stati considerati di origine fascicolare [7, 8]. La TV non sostenuta è stata definita come una TV di almeno tre complessi, ma di durata inferiore a 30 secondi. Quando sono stati osservati almeno 2 BVP con morfologie diverse, le AV sono state classificate come multifocali. Le aritmie ventricolari sono state considerate indotte dall'esercizio se erano assenti al basale e sono comparse con l'aumento del carico di lavoro oppure se erano presenti al basale ma aumentavano in numero e complessità con l'aumento del carico di esercizio. I BVP con ≥ 2 morfologie, che rappresentavano ≥ 10 % di tutti i BVP, sono stati classificati come multifocali.

3.3 Risonanza magnetica cardiaca

Gli esami di risonanza magnetica cardiaca sono stati eseguiti con sistemi da 1,5-T (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Germany) utilizzando un software dedicato, una bobina ricevente di superficie phased-array, un vectocardiogramma sincronizzato e un protocollo uniforme che comprendesse sequenze cine, sequenze T2 per l'edema miocardico, sequenze T1 per l'infiltrazione adiposa e sequenze T1 post-contrasto per l'accumulo tardivo di gadolinio (LGE), secondo le attuali raccomandazioni [23]. Solo un sottogruppo di atleti è stato sottoposto a valutazione delle caratteristiche di T1 e T2 mapping, a causa della acquisizione molto recente della metodica nella pratica clinica da parte del nostro centro. Le immagini di cinetica sono state acquisite utilizzando una sequenza *steady-state free precession* in proiezioni sequenziali ad asse corto (spessore della fetta 6 mm, gap 2 mm; tempo di ripetizione da 2,5 a 3,8; tempo di eco da 1,1 a 1,6, risoluzione media in piano 1,5x2,4 mm, flip angle da 45° a 60°, risoluzione temporale da 40 a 45 ms) e ad asse lungo (2, 3 e 4 camere). I volumi biventricolari globali, la funzione sistolica e la massa miocardica del ventricolo sinistro sono stati calcolati dalle immagini cine ad asse corto, escludendo i muscoli papillari dal miocardio. Le sequenze T2-pesate sono state acquisite usando sequenze con respiro trattenuto, a sangue nero, e con tripla inversione (TR, 2 xRR; TE, 61 ms; TI 160 ms, spessore della fetta 8 mm), con le fette nella stessa posizione delle immagini di cinetica. Quando disponibile, è stata utilizzata la tecnica T2 mapping, utilizzando una tecnica T2 pesata SSFP. Per il T1 mapping, abbiamo applicato una sequenza di *look-locker inversion-recovery* [5s(3s)3s; TE, 1.08 ms; spessore della fetta 6 mm] prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto. L'analisi del volume extracellulare non è stata eseguita per la mancanza dei valori di ematocrito.

3.3.1 Sequenze post-contrasto e valutazione del LGE

Dopo almeno 8 minuti dalla somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto (gadoteridol, 0,2 mmol/kg di peso corporeo) sono state acquisite sequenze bidimensionali *fast low-angle shot inversion recovery*, nelle stesse visualizzazioni delle immagini cine, andando a coprire l'intero ventricolo (tempo di ripetizione da

5. 4-8,3 ms, tempo di eco 1,3-3,9 ms, risoluzione spaziale media in piano 1,4-1,5 x 2,2-2,4 mm, spessore della fetta di 6 mm, gap di 2 mm e flip angle 20°-25°. I tempi di inversione sono stati regolati per annullare il segnale del miocardio normale, utilizzando la sequenza *Look-Locker*, e le immagini sono state ripetute in due diverse direzioni di codifica di fase per escludere artefatti.

Il LGE nel miocardio è stato valutato qualitativamente in tutti i segmenti del ventricolo sinistro secondo il modello a 17 segmenti dell'American College of Cardiology/American Heart Association ed è stato considerato presente solo se apprezzabile in due visualizzazioni ortogonali (ad asse corto e ad asse lungo). Il pattern di distribuzione e morfologia del LGE è stato caratterizzato come subendocardico, epicardico, intramiocardico, transmurale o a chiazze; se era presente più di un pattern, la distribuzione è stata caratterizzata in base al modello predominante. Il LGE giunzionale isolato (cioè nei punti di inserzione della parete libera del ventricolo destro al setto interventricolare) non è stato considerato anormale, in quanto è un reperto comune e non patologico negli atleti.

La presenza di NLVS è stata definita come un LGE subepicardico/intramiocardico che coinvolge $\geq 5\%$ della massa del ventricolo sinistro. Le analisi di post-processing sono state eseguite utilizzando un software dedicato (CMR42, Circle Cardiovascular Imaging Inc; InelliSpacePortal 9.0-Philips). Tutte le RMC sono state esaminate da due cardiologi esperti (AC, GB), in cieco rispetto ai dati clinici; in caso di disaccordo è stato consultato un terzo esperto (MPM).

3.4 Analisi statistica

La distribuzione delle variabili continue è stata testata con il test di Shapiro-Wilk; le variabili continue sono state espresse come $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$ se con distribuzione normale e come mediana [25°-75° percentile] se con distribuzione non-normale. Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test T di Student o il test U di Mann-Whitney, a seconda della distribuzione. Le variabili categoriche sono state espresse come n (%) e sono state confrontate utilizzando il test chi-quadro o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. La associazione tra il sesso e la presenza di substrato in termini di LGE è stata testata con l'analisi di regressione logistica univariata; è stata inoltre utilizzata la regressione logistica

multivariata per testare la associazione tra queste due variabili indipendentemente dalle caratteristiche delle aritmie ventricolari. La variabilità inter-osservatore è stata testata con il coefficiente di correlazione Kappa per le variabili categoriche e con il coefficiente di correlazione di Spearman per le variabili continue. I dati sono stati analizzati con il software R Studio (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; versione: 2021.09.1+372 "Ghost Orchid" Release per macOS). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche generali della popolazione

Durante il periodo di studio, 327 atleti sono stati sottoposti alla RMC per l'inquadramento delle AV. Di questi, 155 sono stati esclusi perché non avevamo a disposizione dati sufficienti sulle caratteristiche dei BVP; 24 sono stati esclusi perché avevano età >50 anni (o >35 anni con fattori di rischio per coronaropatia) e non era ancora stato eseguito un test per escludere la malattia coronarica; ulteriori 18 atleti sono stati esclusi per evidenza alla tomografia computerizzata coronarica di malattia coronarica. Il campione finale dello studio comprendeva 130 atleti, di cui 89 maschi (68%) e 41 (32%) femmine. L'età media degli atleti inclusi era di 33 ± 14 anni. La quasi totalità degli atleti inclusi (127, 98%) era di origine caucasica, due atleti erano di etnia afrocaribica e uno di etnia asiatica. 112 erano atleti agonisti (86%). In merito all'attività sportiva, 70 atleti (54%) praticavano sport di resistenza di cui i più comuni erano il ciclismo e il podismo; 56 (43%) praticavano sport misti, per lo più calcio, pallacanestro e pallavolo; 3 atleti (2%) praticavano attività di forza pura (bodybuilding) e infine un atleta praticava attività di skills (tiro con l'arco). Le caratteristiche di base della popolazione dello studio e la loro distribuzione tra atleti di sesso maschile e femminile sono riportate nella Tabella I. Nella popolazione in esame non sono state osservate differenze significative in termini di età, tipo e intensità dell'attività sportiva praticata, anamnesi familiare, dati elettrocardiografici. Le donne presentavano più frequentemente sintomi cardiologici, in particolare, cardiopalmo e dolore toracico (3% negli uomini versus 22% nelle donne, $p=0.02$); inoltre, le donne avevano in media dimensioni del ventricolo sinistro minori e una maggior prevalenza ecocardiografica di prolasso valvolare mitralico (presente nel 5% degli uomini contro il 22% delle donne, $p=0.04$).

Tabella I – Caratteristiche di base nella popolazione di studio

	Popolazione di studio	Atleti maschi	Atleti femmine	P
	N = 130	N = 89	N = 41	
Età	33 ± 14	33 ± 14	32 ± 14	0.66
Etnia caucasica	127 (97.7)	87 (97.7)	40 (97.6)	0.91
Sport agonistico	112 (86.1)	77 (86.5)	35 (85.3)	0.41
Tipo di disciplina sportiva				0.61
Resistenza	70 (53.8)	48 (53.9)	22 (53.7)	
Misto	56 (43.1)	39 (43.8)	17 (41.5)	
Forza	3 (2.3)	2 (2.2)	1 (2.4)	
Precisione	1 (0.8)	0	1 (2.4)	
Volume allenamento (ore)	8 [6-12]	8 [5-14]	8 [4-16]	0.14
Detraining >3 mesi	22 (16.9)	12 (13.5)	10 (24.4)	0.32
Familiarità per cardiomiopatia	7 (5.4)	3 (3.4)	4 (9.8)	0.35
Familiarità per morte improvvisa	10 (7.9)	7 (7.9)	3 (7.3)	1.00
Sintomi cardiologici	12 (9.2)	3 (3.4)	9 (22.0)	0.02
ECG				
ECG anormale	12 (9.2)	7 (7.9)	5 (12.2)	0.21
BBD completo	3 (2.3)	3 (3.4)	0	
BBS	0	0	0	
Onde T invertite anteriori	5 (3.8)	3 (3.4)	2 (4.9)	
Onde T invertite infero-laterali	3 (2.3)	1 (1.1)	2 (4.9)	
Bassi voltaggi	3 (2.3)	1 (1.1)	2 (4.9)	
Ecocardiogramma				
FE VS, %	61 [52-65]	61 [50-72]	60 [53-69]	0.38
VTDi VS, ml	60 [43-81]	62 [45-92]	55 [40-71]	0.02
Alterazioni cinetica VS	2 (1.5)	1 (1.1)	1 (2.4)	0.53
IVS	2 (1.5)	2 (2.2)	0	1.00
Prolasso mitralico	13 (10.0)	4 (4.5)	9 (22.0)	0.04
Disfunzione VD	1 (0.8)	1 (1.1)	0	1.00
Dilatazione VD	1 (0.8)	1 (1.1)	0	1.00

I dati sono espressi come N (%), media ± deviazione standard o mediana [25°-75° percentile]. ECG: elettrocardiogramma; BBD: blocco di branca destra; BBS: blocco di branca sinistra; FE: frazione di eiezione; VS: ventricolo sinistro; VTDi: volume telediastolico indicizzato; IVS: ipertrofia ventricolare sinistra; VD: ventricolo destro

4.2 Caratteristiche delle aritmie ventricolari

Per criterio di inclusione, tutti gli atleti avevano evidenza di BVP alla prova da sforzo e/o all'ECG Holter. Le caratteristiche delle AV alla prova da sforzo e all'ECG Holter e la loro diversa distribuzione tra atleti di sesso maschile e femminile sono riportate nella Tabella II. Per quanto riguarda la prova da sforzo, tutti gli atleti inclusi hanno raggiunto $\geq 86\%$ della frequenza cardiaca massima teorica, calcolata come 220-età. La morfologia di BVP più frequentemente registrata è stata quella tipo BBD-asse superiore (50,1%); il 46,6% degli atleti ha mostrato la presenza di coppie ventricolari e nel 22,4% sono state registrate aritmie di tre o più battiti consecutivi. Nel 60,3% dei casi le aritmie registrate erano indotte dall'esercizio. Non sono state registrate differenze significative nelle caratteristiche delle aritmie tra gli atleti di sesso maschile e di sesso femminile, l'unica differenza è che mediamente nelle donne si sono riscontrati più BEV all'ECG Holter.

Tabella II - Caratteristiche delle aritmie nella popolazione generale e nei gruppi maschile e femminile

	Totale	Atleti maschi	Atleti femmine	P
Prova da sforzo	N=116	N=81	N=35	
% FC massimale	91 [88-94]	91 [86-106]	90 [86-99]	0.48
Anomalie ST-T	0	0	0	-
BVP multifocali	24 (20.7)	18 (22.2)	6 (17.1)	0.18
Morfologia dei BVP				0.14
BBD/asse superiore	59 (50.1)	44 (54.3)	15 (42.9)	
BBD/asse inferiore	20 (17.2)	12 (14.8)	8 (22.9)	
BBS/asse superiore	11 (9.5)	9 (11.1)	2 (5.7)	
BBS/asse inferiore	24 (20.7)	14 (17.3)	10 (28.6)	
Fascicolare	2 (1.7)	2 (2.5)	0	
Coppie	54 (46.6)	42 (51.9)	12 (34.3)	0.11
TVNS	2 (22.4)	19 (23.5)	7 (20.0)	0.81
BVP adrenergico-dipendenti	70 (60.3)	50 (61.7)	20 (57.1)	0.68

ECG Holter 24 ore	N=86	N=57	N=29	
Numero di BVP	515 [127-3414]	447 [95-1143]	1156 [330-6650]	0.04
BVP multifocali	31 (36.0)	20 (35.1)	11 (37.9)	1.00
Morfologia prevalente				0.64
BBD/asse superiore	23 (26.7)	16 (28.1)	7 (24.1)	
BBD/asse inferiore	11 (12.8)	9 (15.8)	3 (10.3)	
BBS/asse superiore	11 (12.8)	8 (14.0)	3 (10.3)	
BBS/asse inferiore	26 (30.2)	16 (28.1)	10 (34.5)	
Fascicolare	3 (3.5)	3 (5.3)	0	
Coppie	42 (48.8)	28 (49.1)	14 (48.3)	1.00
TVNS	19 (22.1)	10 (17.5)	9 (32.1)	0.17
BVP adrenergico-dipendenti	20 (23.3)	14 (24.6)	6 (22.2)	1.00

I dati sono espressi come N (%) o mediana [25°-75° percentile]. FC: frequenza cardiaca; BVP: battiti ventricolari prematuri; BBD: blocco di branca destra; BBS: blocco di branca sinistra; TVNS: tachicardia ventricolare non sostenuta.

4.3 Caratteristiche alla risonanza magnetica cardiaca

I risultati dell'analisi della CMR nella popolazione in studio e la distribuzione dei dati tra atleti maschi e femmine sono riportate nella Tabella III. Complessivamente, la funzione ventricolare sinistra risultava nei limiti di riferimento [90] nell'88,5% degli atleti (86,5% negli uomini e 92,6% nelle donne), risultando lievemente ridotta nel restante 11,5%. All'indagine morfo-funzionale, soltanto i volumi biventricolari risultavano differenti tra i due sessi, essendo significativamente più alti negli atleti maschi rispetto alle atlete donne.

Alle sequenze post-contrastografiche, è stata riscontrata la presenza di LGE in 48 atleti (37%) della popolazione in studio, in particolare 35 uomini (39%) e 13 donne (31,7%). Tra i pazienti con LGE, è stata riscontrata una tendenza ad una maggior estensione delle cicatrici in termini di numero di segmenti negli atleti di sesso maschile ($p=0.04$). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di sedi coinvolte, di pattern di distribuzione dell'LGE né riguardo la presenza di LGE in sede giunzionale. Non è stata evidenziata una differenza significativa nella

presenza assoluta di LGE tra uomini e donne. La variabilità interosservatore per la analisi della presenza e sede del LGE è stata del 96% (kappa 0.93, $p < 0.001$).

Tabella III - Caratteristiche di RMC nella popolazione generale e distribuzione tra atleti maschi e femmine

	TOTALE N=130	Atleti maschi N = 89	Atleti femmina N = 41	P
Sequenze cine				
LVEF, %	60 [52-69]	59 [50-72]	60 [52-72]	0.25
LVEF ridotta (<57%)	15 (11.5)	12 (13.5)	3 (7.3)	0.16
<u>LVEDVi</u> , ml	94 [82-106]	98 [58-142]	85 [57-116]	<0.001
Alterazioni della cinetica regionale VS	15 (11.5)	12 (13.5)	3 (7.3)	0.39
RVEF, %	59 [53-62]	59 [44-91]	59 [52-74]	0.81
<u>RVEDVi</u> , ml	94 [76-108]	100 [53-147]	85 [56-115]	<0.001
Alterazioni della cinetica regionale VD	7 (5.4)	5 (5.6)	2 (4.9)	0.98
Prolasso mitralico	10 (7.7)	4 (4.5)	6 (14.6)	0.06
Sequenze T1				
Infiltrazione adiposa	5 (3.8)	3 (3.4)	2 (4.9)	0.65
Sequenze T2				
Edema miocardico	1 (0.8)	1 (1.1)	0	1.00
Sequenze T1 post contrasto				
LGE	48 (36.9)	35 (39.3)	13 (31.7)	0.44
LGE VS	46 (35.4)	35 (39.3)	11 (26.8)	0.24
LGE VD	2 (1.5)	1 (1.1)	1 (2.4)	1.00
LGE numero segmenti	2 [2-4]	3 [2-5]	2 [1-2]	0.04
LGE ≥3 segmenti	21 (43.8)	20 (57.1)	1 (7.7)	0.03
LGE laterale	32 (66.7)	24 (68.6)	8 (61.5)	0.55
LGE settale	8 (16.7)	5 (14.3)	3 (23.1)	0.29
LGE inferiore	8 (16.7)	6 (17.1)	2 (15.4)	0.58
LGE pattern				0.55
<u>Subepicardico</u>	17 (35.4)	11 (31.4)	6 (46.2)	
Intramurale	18 (37.5)	13 (37.1)	5 (38.5)	
<u>Subepicardico/intramurale</u>	13 (27.1)	11 (31.4)	2 (15.4)	
Transmurale	0	0	0	-
<u>Subendocardico</u>	0	0	0	-
LGE giunzionale	49 (37.7)	36 (40.0)	13 (31.4)	0.38

I dati sono espressi come N (%) o mediana [25°-75° percentile]. LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; LVEDVI: volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato; VS: ventricolo sinistro; RVEF: frazione di eiezione ventricolare destra; RVEDVI: volume telediastolico ventricolare destro indicizzato; VD: ventricolo destro LGE: late gadolinium enhancement.

All'analisi di regressione logistica univariata, il sesso non è risultato incidere significativamente sulla presenza di LGE ($p=0.45$). Tale dato è stato confermato anche all'analisi multivariata (Tabella IV) inserendo le caratteristiche dei BVP notoriamente associate alla presenza di LGE: BVP con morfologia tipo BBD o BBS con asse superiore, BVP indotti dallo sforzo e BVP complessi ($p=0.40$). Tuttavia, considerando come variabile outcome la presenza di una cicatrice più estesa, espressa in termini di presenza di LGE in almeno 3 segmenti, il sesso maschile è risultato incidere significativamente su tale outcome (Tabella V), sia all'analisi univariata ($p=0.002$) sia all'analisi multivariata considerando le note caratteristiche di rischio sopradescritte ($p=0.01$).

Tabella IV – Risultati dell'analisi multivariata per i possibili predittori di LGE

Variabili	OR (95% IC)	P
Sesso femminile	0.70 (0.31 – 1.60)	0.40
BPV con morfologia non comune	1.49 (0.67 – 3.32)	0.33
BPV adrenergico-dipendenti	2.68 (1.1 – 6.00)	0.02
BPV complessi	0.937 (0.25 – 1.14)	0.10

BPV: battiti prematuri ventricolari; IC: intervallo di confidenza; OR: odds ratio.

Tabella V – Risultati dell'analisi multivariata per i possibili predittori di LGE presente in almeno 3 segmenti

Variabili	OR (95% IC)	P
Sesso femminile	0.07 (0.01 – 0.61)	0.01
BPV con morfologia non comune	4.01 (1.02 – 16.00)	0.04
BPV adrenergico-dipendenti	4.51 (1.16 – 17.50)	0.03
BPV complessi	0.91 (0.14 – 1.19)	0.10

BPV: battiti prematuri ventricolari; IC: intervallo di confidenza; OR: odds ratio.

4.4 Diagnosi finale

La Tabella VI riassume le diagnosi finali raggiunte nei 48 atleti con evidenza di LGE alla RMN. La diagnosi prevalente è stata quella di cicatrice non ischemica isolata del ventricolo sinistro in assenza di altri segni strutturali sospetti di una specifica cardiomiopatia (27 pazienti, 56%); in 11 pazienti (23%) è stata posta diagnosi di cardiomiopatia aritmogena; in 4 pazienti (8%) è stata posta diagnosi di esiti di pregressa miocardite clinicamente documentata, in ulteriori 4 di cardiomiopatia dilatativa; infine, due pazienti (4%) sono risultati affetti da prolasso valvolare mitralico con cicatrice miocardica.

Tra gli 82 atleti senza evidenza di LGE alla RMN, 7 (8,5%, 5 maschi e 2 femmine) sono risultati affetti da cardiomiopatia dilatativa senza fibrosi miocardica macroscopica; in 8 casi (8,5%, 3 maschi e 5 femmine) si è giunti alla diagnosi di aritmie in prolasso mitralico senza cicatrice macroscopica. Infine, in 9 pazienti è stata eseguita indagine genetica guidata dal sospetto clinico, che ha portato alla diagnosi di tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) in 2 atleti (2,4%, rispettivamente 1 di sesso maschile e 1 di sesso femminile), e alla diagnosi di sindrome del QT lungo in 2 ulteriori atleti (un uomo e una donna). Nei rimanenti 63 atleti si è concluso per extrasistolia idiopatica; tra questi atleti, le aritmie sono risultate avere le seguenti morfologie: BBS-asse inferiore nel 37% dei casi, BBD-asse inferiore nel 29%, BBD-asse superiore nel 17%, BBS-asse superiore nel 14%, fascicolare nel 3% dei casi; non sono state osservate significative differenze di genere nella distribuzione di queste morfologie.

Tabella VI – Diagnosi finale negli atleti con LGE

Diagnosi	Atleti con LGE	Atleti maschi	Atleti femmine	p
	Totale = 48	N = 35	N = 13	
NILVS	27 (56%)	20 (57%)	7 (54%)	1.00
Cardiomiopatia aritmogena	11 (23%)	8 (23%)	3 (23%)	1.00

biventricolare	7 (15%)	5 (14%)	2 (15%)	
variante sinistra	3 (6%)	2 (6%)	1 (8%)	
classica destra	1 (2%)	1 (3%)	0	
Esiti di pregressa miocardite documentata	4 (8%)	2 (6%)	2 (15%)	0.29
Cardiomiopatia dilatativa	4 (8%)	4 (11%)	0	0.56
Prolasso mitralico con LGE	2 (4%)	1 (3%)	1 (8%)	0.47

5. DISCUSSIONE

Lo studio si è proposto di valutare se vi sono differenze nella presenza di un substrato miocardico tra atleti di sesso maschile e femminile che presentano extrasistolia ventricolare. Per farlo, sono stati analizzati atleti che hanno eseguito la RMC per approfondire la presenza di BVP, escludendo tutti coloro con una cardiomiopatia o canalopatia già nota o diagnosticata con le indagini di primo e secondo livello. All'interno della nostra coorte non sono state registrate differenze significative sulle caratteristiche della extrasistolia ventricolare tra atleti di sesso maschile e di sesso femminile, ad eccezione del numero di BEV all'ECG Holter, che sono risultati significativamente più numerosi nelle donne. Quest'ultimo dato, tuttavia, non costituisce di per sé una stretta indicazione a svolgere indagini di terzo livello come la risonanza magnetica cardiaca, a meno che non concomitino altre caratteristiche sospette, in quanto è stato osservato che anche un numero molto elevato di BPV può essere dovuto a foci extrasistolici benigni, spesso localizzati nel tratto di efflusso, in assenza di un substrato patologico [21, 22]. Nella nostra popolazione, la morfologia dei BVP più frequentemente registrata, senza significative differenze di genere, è stata quella tipo BBD-asse superiore (54% maschi vs 43% donne); questo dato non risulta inaspettato in quanto la nostra popolazione è formata da atleti a cui è stato richiesto un approfondimento con RMN: infatti, una morfologia tipo BBD-asse superiore denota solitamente un'origine dalla parete laterale del VS, e quindi risulta particolarmente preoccupante nell'atleta, costituendo, specie quando concomitano altre caratteristiche di rischio, una indicazione ad approfondimento con RMC, visto il maggior rischio di essere associati ad una patologia sottostante [17].

Il risultato principale dello studio è stato che, a parità di indicazione ad eseguire approfondimento con RMC, non vi sono state differenze significative tra atleti maschi e femmine nella presenza o meno di cicatrice miocardica macroscopica; tuttavia, negli atleti, la cicatrice, quando presente, è risultata significativamente più estesa, coinvolgendo in media un maggior numero segmenti miocardici (LGE>3 segmenti nel 57% degli uomini e nel 7% delle donne, $p<0,001$). Viceversa, non sono state riscontrate differenze significative in termini di localizzazione o di pattern di distribuzione del LGE, né di presenza di LGE in sede giunzionale. In

accordo con quanto già noto in letteratura, a parità di tipo, volume e intensità di allenamento, la volumetria biventricolare è risultata significativamente più alta negli atleti maschi rispetto alle atlete donne [74].

Questo è il primo studio che ha dimostrato una differenza di genere, a parità di indicazioni alla RMN, nell'estensione della cicatrice in atleti con extrasistolia ventricolare. Tuttavia, diversi precedenti studi hanno evidenziato una maggior tendenza degli atleti uomini alla fibrogenesi miocardica [93, 94]. Dal punto di vista fisiopatologico, tale differenza potrebbe essere spiegata da diversi fattori. Infatti, le risposte fisiologiche e fisiopatologiche all'esercizio fisico a breve e lungo termine differiscono tra i due sessi e i conseguenti adattamenti cardiaci, come il grado di ipertrofia, il rimodellamento ventricolare, la fibrosi e l'aterosclerosi, sono specifici per il sesso. Secondo alcuni studi, l'esercizio fisico prolungato ad alta intensità negli atleti di resistenza può causare un danno miocardico e stimolare la fibrosi miocardica, potenziale substrato per aritmie maligne [78]. In uno studio di Kong e collaboratori [91], in seguito ad una seduta intensa di allenamento di endurance (mezza-maratona), è stato osservato un rilascio di enzimi miocardici (cTnT) significativamente maggiore negli atleti di sesso maschile rispetto alle atlete donne. Alla base di tale differenza è stato speculato un possibile ruolo protettivo degli estrogeni, grazie alla loro attività anti-ossidante che può ridurre la concentrazione di radicali liberi e limitare il danno ossidativo ai cardiomiociti esposti a condizioni di stress [92]. La fibrosi miocardica è stata inoltre associata in modo indipendente ad una pressione arteriosa sistolica più elevata al picco dell'esercizio, suggerendo che una pressione arteriosa (a riposo e da sforzo) più bassa nelle donne potrebbe proteggere dalla fibrosi miocardica. In uno studio di Tahir e collaboratori [93] che ha analizzato 83 triatleti apparentemente sani e senza storia di aritmie, è stata osservata la presenza di LGE nel 17% degli atleti di sesso maschile e in nessuna delle atlete di sesso femminile; nello stesso studio, la presenza di LGE è risultata correlata ad una più alta pressione sistolica al picco dello sforzo e ad una maggior durata delle sedute di allenamento (intese come distanze più lunghe percorse durante l'attività di nuoto e ciclismo). Infine, gli estrogeni inibiscono la proliferazione dei fibroblasti cardiaci e potrebbero anche spiegare il minor carico di fibrosi miocardica nelle atlete; l'entità della fibrosi miocardica nelle donne con ridotte concentrazioni di estrogeni è invece sconosciuta, poiché gli studi sulle atlete

in post-menopausa e amenorroiche sono limitati [94]. Si potrebbe speculare che la maggior estensione delle cicatrici negli atleti maschi potrebbe almeno in parte spiegare la maggiore frequenza di morte cardiaca improvvisa negli atleti di sesso maschile rispetto agli atleti di sesso femminile osservata in letteratura [58-62].

Nella nostra popolazione di atleti con aritmie ventricolari abbiamo infine analizzato la diagnosi finale raggiunta al termine delle indagini diagnostiche. Come noto, la NLVS può essere causata da malattie cardiache geneticamente determinate, come la variante ventricolare sinistra della cardiomiopatia aritmogena, la cardiomiopatia dilatativa o quella ipertrofica, o essere il risultato della guarigione di una pregressa miocardite; tuttavia, la maggior parte dei casi rimane ad oggi idiopatica [39]. Questa distribuzione si è riconfermata anche all'interno del nostro campione di studio. Nella nostra coorte, infatti, la diagnosi prevalente tra i pazienti con evidenza di LGE alla RMC (48 atleti, di cui 35 maschi e 13 femmine) è stata quella di cicatrice non ischemica isolata del ventricolo sinistro (56%). Nel 23% degli atleti è stata posta diagnosi di cardiomiopatia aritmogena; in un numero minore di casi sono state diagnosticate la cardiomiopatia dilatativa, esiti di pregressa miocardite clinicamente documentata e prolasso valvolare mitralico aritmico con cicatrice miocardica. Tra gli 82 atleti senza evidenza di LGE alla RMC, nella maggior parte dei casi non è stato identificato alcun substrato patologico sottostante e si è concluso per extrasistolia idiopatica (63 atleti, nella maggior parte dei quali le aritmie sono risultate di origine infundibolare). Nei rimanenti atleti sono state diagnosticate la cardiomiopatia dilatativa senza fibrosi miocardica macroscopica, il prolasso mitralico aritmico senza cicatrice macroscopica, o canalopatie come la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica e la sindrome del QT lungo. Nel complesso, comunque, non sono state riscontrate differenze significative nelle diagnosi finali tra atleti di sesso maschile e femminile.

5.1 Limitazioni

Nell'analisi dei risultati del nostro studio dobbiamo considerare alcune importanti limitazioni. Innanzitutto, la sua natura retrospettiva osservazionale e il campione limitato di atleti analizzati, in particolare quello di sesso femminile, derivanti da un singolo centro, e tutti di etnia caucasica; i risultati ottenuti su questa popolazione

pertanto potrebbero non essere rappresentativi di tutti gli atleti e saranno necessari studi che includano una popolazione più ampia ed eterogenea. Inoltre, i criteri con cui gli atleti sono stati inviati ad eseguire la RMN non sono standardizzati, poiché l'indicazione ad accertamenti più approfonditi è stata posta, per ciascun atleta, dallo specialista che per primo ha riscontrato aritmie ventricolari, rappresentato in molti casi dal Medico dello Sport in occasione del rilascio del certificato per attività agonistica, in altri casi dallo specialista Cardiologo. L'analisi della fibrosi miocardica alla RMN è stata eseguita con la valutazione del LGE, mentre non sono stati analizzati i dati di mapping tissutale per valutare la presenza di fibrosi diffusa microscopica.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, nella nostra popolazione di atleti con extrasistolia ventricolare e senza storia cardiologica, a parità di caratteristiche generali (cliniche, relative all'attività sportiva e relative alle aritmie ventricolari registrate), non è stata riscontrata una differenza significativa nella presenza o meno di fibrosi miocardica macroscopica tra atleti di sesso maschile e femminile. Tuttavia, quando la fibrosi era presente, gli atleti uomini, rispetto alle donne, hanno mostrato una maggior estensione della cicatrice intesa come maggior numero di segmenti miocardici coinvolti. Infine, le diagnosi finali raggiunte al termine delle indagini diagnostiche sono risultate similmente distribuite nei due sessi, sia tra gli atleti con evidenza di fibrosi (tra i quali la più frequente è risultata la cicatrice non ischemica isolata del ventricolo sinistro) sia tra quelli senza fibrosi miocardica macroscopica. Tali risultati, qualora confermati anche in una più ampia ed eterogenea popolazione, sembrano confermare l'ipotesi di una maggior tendenza alla fibrogenesi nell'uomo rispetto alla donna, e potrebbero fornire interessanti spunti di riflessione per una maggior conoscenza dell'adattamento cardiovascolare fisiologico e patologico nell'atleta di sesso femminile.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrado D, Basso C, Thiene G. Essay: Sudden death in young athletes. *Lancet*. 2005; 366 Suppl 1: S47-48.
2. Corrado D, Drezner J, Basso C, Pelliccia A, Thiene G. Strategies for the prevention of sudden cardiac death during sports. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18: 197-208.
3. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1959-1963.
4. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:641-647
5. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circulation*. 2011;123:1594-1600
6. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296:1593-1601
7. Basso C, Carturan E, Pilichou K, Rizzo S, Corrado D, Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: Molecular autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:321-325
8. Link MS. Pathophysiology, prevention, and treatment of commotio cordis. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:495
9. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1461-1474.
10. Perazzolo Marra M, Lima JA, Iliceto S. Mri in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011; 32: 284-293.
11. Marcu CB, Nijveldt R, Beek AM, Van Rossum AC. Delayed contrastenhancement magnetic resonance imaging for the assessment of cardiac disease. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 70-8.

12. Pilichou K, Mancini M, Rigato I, et al. Nonischemic left ventricular scar: sporadic or familial? Screen the genes, scan the mutation carriers. *Circulation* 2014; 130: 180-182.
13. Vermes E, Carbone I, Friedrich MG, Merchant N. Patterns of myocardial late enhancement: Typical and atypical features. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105: 300-308
14. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in athletes: What is the role of screening? *Curr Opin Cardiol.* 2012; 27: 41-48.
15. Pelliccia A, Corrado D. Can electrocardiographic screening prevent sudden death in athletes? Yes. *BMJ.* 2010; 341: 4923.
16. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1981-1989.
17. *Protocolli cardiologici per il giudizio di idoneità allo sport agonistico 2017*”; Casa editrice Scientifica Internazionale, quinta edizione 2017
18. Corrado, D.; Pelliccia, A.; Heidbuchel, H.; Sharma, S.; Link, M.; Basso, C.; Biffi, A.; Buja, G.; Delise, P.; Gussac, I.; et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur. Heart J.* 2010; 31; 243–259.
19. Drezner, J.A.; Sharma, S.; Baggish, A.; Papadakis, M.; Wilson, M.G.; Prutkin, J.M.; La Gerche, A.; Ackerman, M.J.; Borjesson, M.; Salerno, J.C.; et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br. J. Sports Med.* 2017; 51: 704–731.
20. Zorzi, A.; Calore, C.; Vio, R.; Pelliccia, A.; Corrado, D. Accuracy of the ECG for differential diagnosis between hypertrophic cardiomyopathy and athlete’s heart: Comparison between the European Society of Cardiology (2010) and International (2017) criteria. *Br. J. Sports Med.* 2018; 52: 667–673.
21. Niwano, S.; Wakisaka, Y.; Niwano, H.; Fukaya, H.; Kurokawa, S.; Kiryu, M.; Hatakeyama, Y.; Izumi, T. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart* 2009; 95: 1230–1237.

22. Ventura, R.; Steven, D.; Klemm, H.U.; Lutomsky, B.; Müllerleile, K.; Rostock, T.; Servatius, H.; Risius, T.; Meinertz, T.; Willems, S.; et al. Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: Electrophysiologic characteristics and response to treatment. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2338–2345.
23. Thiene, G.; Nava, A.; Corrado, D.; Rossi, L.; Pennelli, N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 129–133.
24. Buxton, A.E.; Marchlinski, F.E.; Doherty, J.U.; Cassidy, D.M.; Vassallo, J.A.; Flores, B.T.; Josephson, M.E. Repetitive, monomorphic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 997–1002.
25. Verdile, L.; Maron, B.J.; Pelliccia, A.; Spataro, A.; Santini, M.; Biffi, A. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm* 2015; 12: 78–85.
26. Morshedi-Meibodi, A.; Evans, J.C.; Levy, D.; Larson, M.G.; Vasan, R.S. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: The Framingham heart study. *Circulation* 2004; 109: 2417–2422.
27. Steriotis, A.K.; Nava, A.; Rigato, I.; Mazzotti, E.; Daliento, L.; Thiene, G.; Basso, C.; Corrado, D.; Bauce, B. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 557–562.
28. Rahilly, G.T.; Prystowsky, E.N.; Zipes, D.P.; Naccarelli, G.V.; Jackman, W.M.; Heger, J.J. Clinical and electrophysiologic findings in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia and otherwise normal electrocardiogram. *Am. J. Cardiol.* 1982; 50: 459–468.
29. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 446-52.
30. Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias: role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003; 24: 1473-80.

31. Sofi F, Capalbo A, Pucci N, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *BMJ* 2008; 337: 88-92.
32. Fuchs T, Torjman A, Galitzkaya L, Leitman M, Pilz-Bustein R. The clinical significance of ventricular arrhythmias during an exercise test in non-competitive and competitive athletes. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 735-9.
33. Steriotis AK, Nava A, Rigato I, et al. Noninvasive cardiac screening in young athletes with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2013; 111: 557-62.
34. Delise P, Sitta N, Lanari E, et al. Long -term effect of continuing sports activity in competitive athletes with frequent ventricular premature complexes and apparently normal heart. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1396-402.
35. Selzman KA, Gettes LS. Exercise-induced premature ventricular beats: should we do anything differently? *Circulation* 2004; 109: 2374-5.
36. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, Larson MG, Vasan RS. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2417-22.
37. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645-9.
38. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175- 87.
39. Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, et al. Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e004229.
40. Califf RM, McKinnis RA, Burks J, et al. Prognostic implications of ventricular arrhythmias during 24 hour ambulatory monitoring in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1982;50:23-31.
41. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1053-8.
42. Biffi A, Maron BJ, Culasso F, et al. Patterns of ventricular tachyarrhythmias associated with training, deconditioning and retraining in elite athletes without cardiovascular abnormalities. *Am J Cardiol* 2011;107:697-703.

43. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1057-75.
44. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016;37:2515-27.
45. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, et al. Comparison of electrocardiographic criteria for the detection of cardiac abnormalities in elite black and white athletes. *Circulation* 2014;129:1637-49
46. Prakken NH, Cramer MJ, Olimulder MA, Agostoni P, Mali WP, Velthuis BK. Screening for proximal coronary artery anomalies with 3-dimensional MR coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:701-10
47. Zeppilli P, dello Russo A, Santini C, et al. In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest* 1998;114:89-93.
48. Pelliccia A, Spataro A, Maron BJ. Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1360 elite competitive athletes. *Am J Cardiol* 1993;72:978-99.
49. Pelliccia A, Spataro A, Granata M, Biffi A, Caselli G, Alabiso A. Coronary arteries in physiological hypertrophy: echocardiographic evidence of increased proximal size in elite athletes. *Int J Sports Med* 1990;11:120-6.
50. Muser D, Piccoli G, Puppato M, Proclemer A, Nucifora G. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left ventricular origin. *Int J Cardiol* 2015;180:142-4.
51. Nucifora G, Muser D, Masci PG, et al. Prevalence and prognostic value of concealed structural abnormalities in patients with apparently idiopathic ventricular arrhythmias of left versus right ventricular origin: a magnetic resonance imaging study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:456-62.
52. Cipriani A, Zorzi A, Sarto P, et al. Predictive value of exercise testing in athletes with ventricular ectopy evaluated by cardiac magnetic resonance. *Heart Rhythm* 2019;16:239-48.
53. Schnell F, Claessen G, La Gerche A, et al. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? *Br J Sports Med* 2016;50:111-7.
54. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 1994;89:1174-82.

55. Whitelaw S, Sullivan K, Eliya Y et al. Trial characteristics associated with under-enrolment of females in randomized controlled trials of heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2021;23:15–24.
56. Cowley ES, Olenick AA, McNulty KL, Ross EZ. “Invisible sportswomen”: the sex data gap in sport and exercise science research. *Women Sport Phys Act J* 2021;29:146–151.
57. Martínez-Rosales E, Hernández-Martínez A, Sola-Rodríguez S, Esteban-Cornejo I, Soriano-Maldonado A. Representation of women in sport sciences research, publications, and editorial leadership positions: are we moving forward? *J Sci Med Sport* 2021;24:1093–1097.
58. Jouven X, Bougouin W, Narayanan K, Marijon E. Sudden cardiac death and sports. *Eur Heart J* 2017;38:232–234.
59. Colombo CSSS, Finocchiaro G. The female athlete’s heart: facts and fallacies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:101.
60. Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS et al. Characteristics and outcomes of sudden cardiac arrest during sports in women. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:1185–1191.
61. Wu Y, Ai M, Bardeesi ASA et al. The forensic pathological analysis of sport-related sudden cardiac death in Southern China. *Forensic Sci Res* 2017;5:47–54.
62. Suarez-Mier MP, Aguilera B, Mosquera RM, Sánchez-de-León MS. Pathology of sudden death during recreational sports in Spain. *Forensic Sci Int* 2013;226: 188–196.
63. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27: 641–647.
64. Böhm P, Scharhag J, Egger F et al. Sports-related sudden cardiac arrest in Germany. *Can J Cardiol* 2021;37:105–112.
65. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association Athletes: a decade in review. *Circulation* 2015;132:10–19.
66. Azevedo MR, Araújo CLP, Reichert FF et al. Gender differences in leisure-time physical activity. *Int J Public Health* 2007;52:8–15.
67. Karjalainen J, Kujala UM, Stolt A et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:494–499.

68. Stevens SM, Reinier K, Chugh SS. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:212–217
69. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH et al. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation* 1998;98:256–261.
70. Pirompol P, Teekabut V, Weerachayanukul W, Bupha-Intr T, Wattanapermpool J. Supra-physiological dose of testosterone induces pathological cardiac hypertrophy. *J Endocrinol* 2016;229:13–23.
71. Papamitsou T, Barlagiannis D, Papaliagkas V, Kotanidou E, Dermentzopoulou-Theodoridou M. Testosterone-induced hypertrophy, fibrosis and apoptosis of cardiac cells – an ultrastructural and immunohistochemical study. *Med Sci Monit* 2011;17:BR266–BR273.
72. Finocchiaro G, Dhutia H, D’Silva A, et al. Effect of sex and sporting discipline on LV adaptation to exercise. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:965–72.
73. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proshan M, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991;324:295–301.
74. D’Ascenzi F, Biella F, Lemme E et al. Female athlete’s heart: sex effects on electrical and structural remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13:e011587.
75. Keen J, Prisco SZ, Prins KW. Sex differences in right ventricular dysfunction: insights from the bench to bedside. *Front Physiol* 2020;11:623129.
76. Heidbuchel H, La Gerche A. The right heart in athletes: evidence for exercise-induced arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2012;23:82–86.
77. Akdis D, Saguner AM, Shah K et al. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J* 2017;38:1498–1508
78. Gerche L. A. Can intense endurance exercise cause myocardial damage and fibrosis? *Curr Sports Med Rep* 2013;12:63–69.
79. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L et al. Etiology of sudden death in sports. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108–2115.
80. D’Silva A, Papadakis M. Sudden cardiac death in athletes. *Eur Cardiol Rev* 2015; 10:48–53.

81. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129:1170–1177.
82. Shafer D, Gjerdalen GF, Solberg EE, et al. Sex differences in heart rate variability: a longitudinal study in international elite cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol* 2015;11:2107–14.
83. Risgaard B, Waagstein K, Winkel BG et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1122–e1129
84. Clifton PM, Nestel PJ. Influence of gender, body mass index, and age on response of plasma lipids to dietary fat plus cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:955–962
85. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2015;28:1295–1302.
86. Riecher-Rössler A. Sex and gender differences in mental disorders. *Lancet Psychiatry* 2017;4:8–9.
87. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:320–330.
88. Corrado, D.; Drezner, J.A.; D'Ascenzi, F.; Zorzi, A. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: Critical review and proposal of a diagnostic algorithm. *Br. J. Sports Med.* 2020; 54: 1142–1148.
89. Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective. *Br J Sports Med* 2009;43:644–648.
90. Petersen 2017 Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort
91. Kong Z, Nie J, Lin H, George K, Zhao G, Zhang H, Tong TK, Shi Q. Sex differences in release of cardiac troponin T after endurance exercise. *Biomarkers.* 2017 May-Jun;22(3-4):345-350)
92. Mendelsohn , M.E. & Karas , R.H., 1999. The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. *New England Journal of Medicine*, 340, 1801-1811

93. Tahir E, Starekova J, Muellerleile K, von Stritzky A, Münch J, Avanesov M, Weinrich JM, Stehning C, Bohnen S, Radunski UK, Freiwald E, Blankenberg S, Adam G, Pressler A, Patten M, Lund GK. Myocardial Fibrosis in Competitive Triathletes Detected by Contrast-Enhanced CMR Correlates With Exercise-Induced Hypertension and Competition History. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1260-1270
94. Deepthi Rajan et al., Risk of sports-related sudden cardiac death in women, *European Heart Journal* (2022) 43, 1198–1206