

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DOTTORATO DI RICERCA IN METODOLOGIA CLINICA

PREVALENZA DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
NELLA POPOLAZIONE GENERALE E ASSOCIAZIONE
CON FATTORI DI RISCHIO ED EVENTI
CARDIOVASCOLARI

RELATORE: DR. CARLO SELMI

TESI DI DOTTORATO DI: MARIA ITALIA SARA ACHENZA

ANNO ACCADEMICO 2015 – 2016

INDICE

INTRODUZIONE	5
LA SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI.....	5
GLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI.....	7
PREVALENZA DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI.....	8
GLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE.....	8
GLI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI E I MARKER ECOGRAFICI DI ATEROSCLEROSI.....	10
RAZIONALE DELLO STUDIO	12
OBIETTIVO DELLO STUDIO	13
MATERIALI E METODI	14
DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE.....	14
ANTICORPI.....	14
FATTORI DI RISCHIO ED EVENTI CV.....	15
ANALISI STATISTICA	15
RISULTATI	16
FATTORI DI RISCHIO CV.....	16
<i>Sovrappeso e obesità</i>	16
<i>Tabagismo</i>	16
<i>Sedentarietà</i>	16
<i>Ipertensione arteriosa</i>	17
<i>Ipercolesterolemia</i>	17
<i>Diabete mellito</i>	17
<i>Framingham Risk Score</i>	17
PREVALENZA APL.....	19
<i>aCL</i>	19
<i>aGPI</i>	19
<i>aSP</i>	19
ASSOCIAZIONE CON FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI	21
<i>Età e sesso</i>	21
<i>Sovrappeso e obesità</i>	24
<i>Tabagismo</i>	24
<i>Sedentarietà</i>	24
<i>Ipertensione arteriosa</i>	24
<i>Ipercolesterolemia</i>	24
<i>Diabete mellito</i>	26
<i>Framingham Risk Score</i>	26
PARAMETRI ECOGRAFICI COLOR DOPPLER DELLE CAROTIDI ED EVENTI CARDIOVASCOLARI.....	34
ANALISI MULTIVARIATA DEI PARAMETRI ECOGRAFICI COLOR DOPPLER	42
<i>ICCAD</i>	42
<i>IMT mean-max</i>	44
<i>Placche aterosclerotiche</i>	44
<i>Eventi cardiovascolari</i>	44
DISCUSSIONE	46
CONCLUSIONI	49
BIBLIOGRAFIA	50

LA SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI

La sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (APS) rappresenta la più comune causa di ipercoagulabilità acquisita, con una prevalenza di 40-50/100.000 nella popolazione generale [1]. La APS può verificarsi in forma isolata (APS primaria) o in associazione ad una malattia autoimmune (APS secondaria), principalmente il Lupus Eritematoso Sistemico.

La patogenesi delle manifestazioni cliniche sembra essere il risultato dell'effetto degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) sulla cascata della coagulazione [2].

L'ipotesi più accreditata sullo sviluppo degli aPL è che essi siano il risultato di un'abnorme risposta ad un agente infettivo in soggetti predisposti, come i soggetti affetti da malattie immunomediate. Tuttavia tali anticorpi sono presenti anche in soggetti apparentemente sani. Un secondo trigger è necessario per lo sviluppo della APS. Potenziali candidati sono il tabagismo, l'immobilizzazione, la gravidanza ed il puerperio, l'uso di contraccettivi orali o la terapia ormonale sostitutiva, le neoplasie, l'ipertensione, la dislipidemia [3].

La diagnosi di APS prevede la copresenza di due criteri:

1. criterio laboratoristico: la positività di almeno uno degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL), confermata a distanza di almeno 12 settimane:
 - IgG e/o IgM anti cardiolipina (aCL) > 40 UI
 - IgG e/o IgM anti beta2glicoproteina I (aGPI) > 40 UI
 - Lupus anticoagulant (LAC)
2. criterio clinico: la presenza di almeno una manifestazione clinica tra le seguenti:
 - Trombosi vascolari
Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi, in qualsiasi tessuto od organo. La trombosi deve essere confermata da criteri obiettivamente validati come appropriate indagini strumentali (ecografia color Doppler, angio-TAC, angioRMN) o esami istopatologici. Nel caso di conferma istologica, la trombosi non deve essere accompagnata da segni evidenti di infiammazione della parete vasale.
 - Eventi ostetrici
 - 1 o più aborti, da causa sconosciuta, di un feto morfologicamente normale in età gestazionale $\geq 10^{\circ}$ settimana;

- 1 o più nascite premature di un neonato morfologicamente normale in età gestazionale < 34° settimana, per severa preeclampsia o eclampsia o insufficienza placentare;
- 3 o più aborti da causa sconosciuta, consecutivi, spontanei, in età gestazionale < 10° settimana. Vanno escluse le cause anatomiche, ormonali e cromosomiche.

Gli aPL sono un gruppo eterogeneo di autoanticorpi diretti contro i fosfolipidi, le proteine leganti i fosfolipidi e i complessi fosfolipide-proteina. I principali aPL attualmente riconosciuti sono gli anticorpi anticardiolipina (aCL), gli anticorpi anti-Beta2-glicoproteina I (anti- Beta2-GPI) e il lupus anticoagulant (LAC) [4, 5]. Rimane ancora da definire il ruolo degli anticorpi anti fosfatidilserina-protrombina (aSP).

Gli aCL sono diretti contro complessi fosfolipidi-proteine o fosfolipidi di carica elettrica negativa, principalmente la cardiolipina. Quest'ultima è stata isolata originariamente dal miocardio di bovino utilizzato per la VDRL per la diagnosi della sifilide. I soggetti con aPL risultano infatti positivi al test VDRL per la sifilide [4].

I LAC sono anticorpi anti beta2GPI, antiprotrombina e antifosfolipidi anionici, che in vitro determinano allungamento del tempo di coagulazione nei test emocoagulativi fosfolipide-dipendenti (aPTT).

Gli anti Beta2-GPI rappresentano i principali anticorpi anti-cofattore (proteine plasmatiche, denominate appunto cofattori, legate ad una superficie anionica, non necessariamente antifosfolipidica) [4, 5]. Il più noto fra i diversi cofattori è la beta2GPI. Quest'ultima agisce in vitro inibendo l'attivazione della protrombina, da parte dei fattori X e V, e l'aggregazione piastrinica.

Gli anticorpi antiSP sono diretti contro il complesso fosfatidilserina-protrombina. Il ruolo clinico di questi anticorpi rimane tuttora controverso, dal momento che i diversi studi condotti suggeriscono risultati contrastanti, riguardo la loro presunta associazione con gli eventi clinici. Tali anticorpi infatti non sono ancora stati inclusi nei criteri classificativi della APS [4].

Oltre che nella APS, gli aPL possono essere presenti in soggetti affetti da malattie autoimmuni sistemiche, malattie infettive e anche nei soggetti sani. In questi ultimi, solitamente, gli aPL scompaiono al test di controllo dopo 12 settimane. Tuttavia in alcuni casi, la presenza degli aPL può essere predittiva per APS [6].

Nei pazienti affetti da malattie reumatologiche la prevalenza della positività isolata degli aPL varia dal 45% nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) [6] al 4% nei pazienti affetti da psoriasi [7]. Mentre la prevalenza nelle donne con poliabortività è del 5,6-7% [8]. Uno studio riporta una prevalenza del 8,1% in una coorte di donatori di sangue [9]. Tuttavia i donatori sani rappresentano una sottopopolazione selezionata rispetto alla popolazione generale e non sono inoltre disponibili dati sulla prevalenza degli aPL sulla popolazione italiana.

GLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Lo spettro clinico delle malattie cardiovascolari nella APS include stroke, malattia coronarica, arteriopatia periferica, valvulopatie, trombosi intracardiaca, cardiomiopatia dilatativa e ipertensione polmonare. L'eterogeneità è secondaria ai vari effetti che gli aPL inducono sull'endotelio. Il coinvolgimento dei grossi vasi è prevalentemente determinato da fenomeni tromboembolici, mentre il coinvolgimento dei vasi di piccolo calibro è per lo più secondario a microangiopatia trombotica [10].

Pochi studi sono stati condotti con l'obiettivo di rilevare l'associazione tra la APS, i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e i relativi outcome. Nessuno studio ha valutato invece l'associazione tra la positività isolata per aPL e il rischio cardiovascolare. Tale associazione potrebbe suggerire un ruolo degli aPL nel processo di aterosclerosi nell'uomo e avere anche delle implicazioni cliniche, dall'ampliamento dello screening cardiovascolare a misure di prevenzione primaria nei soggetti positivi

La prevalenza delle malattie CV nella APS è molto variabile nei diversi studi. L'aterosclerosi asintomatica (riscontro ecografico di placca) è riportata del 15%, rispetto al 3% nei controlli [11]. L'infarto miocardico rappresenta la manifestazione d'esordio nel 2.8% dei pazienti e nel 5.5% si manifesta successivamente [12]. Malattie cardiache sono riportate fino al 40% nei pazienti affetti da APS, ma determinano una morbilità significativa solo nel 4-6% dei casi [13]. La maggior parte

di queste manifestazioni sono giustificate da lesioni trombotiche delle coronarie e delle valvole cardiache. Inoltre l'endocardio può essere sede di deposito di immunocomplessi che possono condurre a vegetazioni e disfunzioni valvolari (endocardite di Libman Sacks). Queste lesioni possono rappresentare un fattore di rischio per lo stroke [14].

È stata descritta l'associazione tra APS e aterosclerosi, tuttavia la coesistenza di fattori di rischio tradizionali rende questa associazione ancora controversa [16]. È noto infatti che fattori di origine infiammatoria o immunomediata sono verosimilmente coinvolti nella patogenesi della malattia aterosclerotica[17]. Tra le molecole implicate sono state considerate le LDL ossidate e la beta2GPI [16]. La beta2GPI ha un ruolo antiaterogeno, [18] e l'interazione con gli autoanticorpi potrebbe avere un ruolo nel processo aterosclerotico. Studi sperimentali hanno dimostrato un'associazione tra gli aPL e l'ateroma dopo immunizzazione di topi con deficit di recettore per ldl. I topi immunizzati con beta2GPI sviluppano autoanticorpi e successiva aterosclerosi [18]. L'ossidazione delle LDL, inclusa la perossidazione dei fosfolipidi è uno degli eventi più precoci della malattia aterosclerotica. Le LDL ossidate determinano reclutamento di macrofagi/monociti e linfociti T con conseguente citotossicità dell'endotelio stimolazione di una risposta immunomediata. È stato ipotizzato che nelle vasculiti è presente una condizione di stress ossidativo, coinvolgente le LDL, che culmina nel processo trombotico [17]. In tali pazienti è stata inoltre identificato un complesso di LDL ossidate e beta2GPI e la presenza di anticorpi anti beta2GPI e anti LDL ossidate. Studi in vitro dimostrano un aumentato uptake del complesso LDL ossidate- beta2GPI da parte dei macrofagi, quando esposti all'aGPI, che potrebbe avere quindi un ruolo proaterogeno [19]. Infatti è già noto che gli aCL e gli aGPI sono capaci di attivare le cellule endoteliali favorendo l'adesione dei monociti [19], evento che rappresenta uno dei primi step del processo infiammatorio tipico dell'aterosclerosi. La APS rappresenta infatti un fattore di rischio non tradizionale per l'aterosclerosi. La prevalenza dei fattori di rischio CV è più elevata nei pazienti affetti da APS rispetto ai controlli. In particolare risultano più comuni la dislipidemia, l'ipertensione e l'obesità [20].

L'ecocolordoppler delle carotidi rappresenta una metodica veloce ed economica per valutare la presenza di aterosclerosi. Lo spessore miointimale carotideo (IMT) e il diametro interadventitia della carotide comune (ICCAD) rappresentano dei marker prognostici di eventi cardiovascolari [21]. L'IMT > 0.9 mm, utilizzato in prevenzione primaria, determina un significativo aumento del rischio CV, se aggiunto ai fattori di rischio convenzionali. Tale parametro è inoltre associato a un maggiore rischio di malattie cardiovascolari quali infarto miocardico e stroke [22]. Allo stesso modo l'ICCAD, misurato in una sezione carotidea libera da placche, è associato in modo indipendente, oltre che con i fattori di rischio CV, con la massa ventricolare sinistra e l'IMT, con il primo evento ischemico cerebrale [23] e con l'infarto miocardico [24].

Lo studio IMPROVE suggerisce che l'IMTmean-max, definito come la media delle misurazioni massime in 8 segmenti dell'arteria carotidea (primo cm della carotide comune, carotide comune, biforcazione e arteria carotide interna a destra e a sinistra), da solo o in associazione all'ICCAD, permette di predire gli eventi CV in modo più accurato rispetto all'IMT medio. Il fatto che IMT e ICCAD siano in grado di predire in modo indipendente gli eventi cardiovascolari, suggerisce che tali indicatori riflettano una risposta carotidea a differenti meccanismi fisiopatologici. Infatti si ritiene che l'IMT rifletta la presenza di aterosclerosi, mentre l'ICCAD rifletta almeno due meccanismi differenti. Il primo è il rimodellamento vascolare secondario alla crescita focale di una placca aterosclerotica. Il secondo è indipendente dalla presenza di una placca e si verifica come risposta compensatoria ai fattori di rischio vascolari ed è associate allo stato delle coronarie[21].

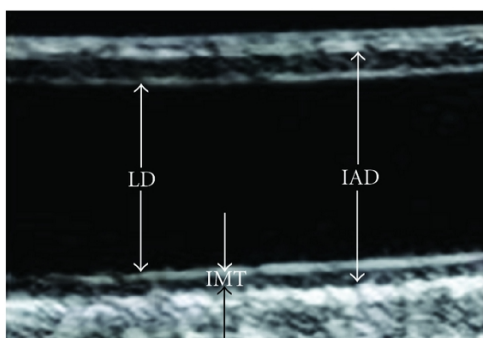


Figura 1. Ecografia carotidea, LD diametro del lume, IMT spessore miointimale, IAD diametro intercarotideo

I pazienti con APS presentano un aumentato IMT e un aumentato ICCAD, e tali fattori sono associati con un aumentato rischio di stroke e infarto miocardico [11]. Uno studio riporta inoltre che gli aCL IgG predicono in modo indipendente lo spessore miointimale nei pazienti affetti da APS [25]. Una recente metanalisi ha infine mostrato che i pazienti con APS hanno un più elevato IMT e una più alta incidenza di placche carotidee [26]. Nessuno studio però è stato condotto nei pazienti con positività isolate degli aPL. Non è noto infatti se anche la sola positività degli aPL predispone al processo di aterosclerosi.

RAZIONALE DELLO STUDIO

Il riscontro isolato di positività degli aPL, in assenza di manifestazioni cliniche, è più comune rispetto alla prevalenza della APS.

L'esatta prevalenza degli anticorpi nella popolazione generale non è nota. Inoltre, mentre è ben conosciuta la correlazione tra la APS e le malattie cardiovascolari poco si sa al momento sul ruolo che il riscontro isolato degli anticorpi ha nelle malattie cardiovascolari, in particolare sul processo di aterosclerosi.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è di determinare la prevalenza degli aPL nella popolazione generale e di indagare la possibile associazione tra tali anticorpi, i fattori di rischio e gli eventi cardiovascolari.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO E POPOLAZIONE

È stato condotto uno studio trasversale sulla popolazione del precedente studio CA.ME.LI.A (cardiovascular risc, metabolic syndrome, liver diseases, autoimmune diseases).

Lo studio CA.ME.LI.A è stato condotto su un campione random estrapolato dalle liste elettorali della popolazione di Abbiategrasso (comune lombardo di 32.000 abitanti). Nel progetto CA.ME.LI.A, iniziato nel 2009, sono stati arruolati 3.546 soggetti di età compresa tra 18 e 75 anni. Questi soggetti sono stati sottoposti ad anamnesi, visita medica, prelievo ematico, ecografia dell'addome e circa un terzo a ecografia color Doppler delle carotidi da tre operatori in cieco. Un campione random di 1712 è stato sottoposto al dosaggio degli aPL (6). Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: spessore miointimale mean-max (IMT mean-max), diametro interadventitia della carotide comune medio tra carotide destra e sinistra (ICCAD) e presenza di placche aterosclerotiche (definite con IMT > 1,5 cm) (6).

ANTICORPI

Sul siero di 1712 soggetti è stato eseguito il dosaggio di aCL, aGPI e anti serina-protrombina (aSP), di ciascun anticorpo sono stati dosati gli isotipi IgG, IgA, IgM, tramite test ELISA (AESKU diagnostic, Wendelsheim, Germania).

AESKULISA Cardiolipin GM and AESKULISA Cardiolipin A per la ricerca di aCL.

AESKULISA Beta2-Glyco-GM e AESKULISA Beta2-Glyco-A per la ricerca di aGPI.

AESKULISA Serine-Prothrombin-GM e AESKULISA Serine-Prothrombin-A per la ricerca di aSP. Per ogni Kit il valore di cut off è 15 UI, i valori > 40 UI sono stati considerati ad alto titolo.

Sono stati valutati i seguenti fattori di rischio CV: età, sesso, tabagismo, obesità, sedentarietà, diabete, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa.

E' stato calcolato il Framingham Risk Score e sono stati valutati IMT mean-max, ICCAD e la presenza di placche aterosclerotiche.

Sono stati presi in considerazione i seguenti eventi cardiovascolari: infarto miocardico, stroke e arteriopatia periferica.

ANALISI STATISTICA

Per confrontare la frequenza delle caratteristiche cliniche, fattori di rischio CV e i test di laboratorio è stato usato il test del chi quadro.

Per valutare l'effetto della positività degli aPL sulle misurazioni Doppler e sugli eventi CV, sono state condotte analisi univariata e multivariata, corrette per fattori confondenti: età > 65, tabagismo, sovrappeso (BMI > 25), sedentarietà, ipercolesterolemia (CHO > 200 mg/dl), ipertensione arteriosa, diabete, che rappresentano i principali fattori di rischio CV.

Quando necessario sono state infine utilizzate rette di regressione logistiche.

I risultati sono espressi in odds ratio (OR) per le variabili binarie e coefficiente beta per le variabili continue. Gli intervalli di confidenza sono fissati al 95%. I *p values* sono stati considerati significativi quando < 0,05.

I dati sono stati analizzati con STATA (STATA Corp 2009, TX, USA).

RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione sono mostrate nella tabella 1.

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da 1.712 soggetti di razza caucasica (1.502 di nazionalità italiana, 140 di origine albanese e 69 di origine ucraina), di età media di 47.2 anni (IQR 37-61.3) di cui 852 (49.8%) di sesso femminile e 860 (50.2%) di sesso maschile.

La popolazione generale è stata suddivisa in sottopopolazioni, femminile e maschile e ognuna di queste è stata a suo volta suddivisa in base all'età, considerando la menopausa nelle donne e il cut off di 65 anni negli uomini.

La popolazione femminile è costituita da 473 (55.5%) donne in età fertile (media 38.3, IQR 29.7-43.9) e 379 (44.5%) donne in età post-menopausale (media 63, IQR 56.6-69.9).

La popolazione maschile è costituita da 656 (76.3%) uomini di età < 65 (media 43, IQR 34.2-50.5) e 204 (23.7%) uomini di età > 65 (media 68.2, IQR 64.1-71.9).

FATTORI DI RISCHIO CV

La prevalenza dei fattori di rischio FR CV varia in maniera significativa tra i due sessi e in relazione all'età (tabella1).

SOVRAPPESO E OBESITÀ

565 (33%) soggetti presentano un BMI compreso tra 25 e 29, di cui 364 uomini (42.3% della popolazione maschile) e 201 donne (23.6% della popolazione femminile), 310 (18.1%) un BMI > 30, di cui 155 uomini (18.%) e 155 donne (18.2%) (tabella1).

TABAGISMO

Il 25.6% della popolazione (438 soggetti) è rappresentato da fumatori, di cui 185 donne (21.7%) e 253 uomini (29.4%). Il tabagismo è più frequente nei soggetti giovani (379 soggetti) (tabella1).

SEDENTARIETÀ

754 soggetti (44%) hanno uno stile di vita sedentario, equamente distribuiti tra uomini e donne (tabella1).

IPERTENSIONE ARTERIOSA

378 soggetti (22.2%) sono affetti da ipertensione arteriosa, 189 (22.2%) di sesso femminile e 189 (22%) di sesso maschile. Rappresentano il 50% della popolazione di età > 65 anni (tabella1).

IPERCOLESTEROLEMIA

902 soggetti (52.7%) hanno livelli sierici di colesterolo maggiori di 200 mg/dl, il 55.5% della popolazione femminile (il 74% delle donne in età post-menopausale) e il 49.7% della popolazione maschile (tabella1).

DIABETE MELLITO

99 soggetti (5.8%) sono affetti da diabete mellito, in particolare il 17% della popolazione maschile di età > 65 (tabella1).

FRAMINGHAM RISK SCORE

1108 soggetti hanno un Framingham Risk Score (FRS) < =5, 226 compreso tra 5 e 10, 98 tra 10 e 15, 145 tra 10 e 20, 135 > 20. Le ultime due classi sono costituite in maggioranza da uomini di età > 65 (tabella1).

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione

	Total 1,712	Women 852 (49.8)	Men 860 (50.2)	Age<65 1,285 (75.1)	Age>65 427 (29.4)	Fertile women 473 (55.5)	Post- menopause women 379(44.5)	Men <65 656 (76.3)	Men >65 204 (23.7)
Age, m (IQR)	47.2 (37-61.3)	47.2 (36.8-61.9)	47.2 (37.2-60.6)	-	-	38.3 (29.7-43.9)	63 (56.5-69.2)	43 (34.2-50.5)	68.2 (64.1-71.9)
BMI <18.5, n (%)	39 (2.3)	30 (3.5)	9 (1)	36(2.8)	3(0.7)	23 (4.9)	7 (1.9)	7 (0.9)	2 (0.1)
BMI 18.5-24.9, n (%)	797 (46.6)	466 (54.7)	331 (38.5)	678 (52.8)	119 (27.9)	322 (68.1)	144 (38)	274 (41.8)	57 (27.9)
BMI 25-29, n (%)	565 (33)	201 (23.6)	364 (42.3)	382 (29.7)	183 (43.0)	77 (16.3)	124 (32.7)	267 (40.7)	97 (47.5)
BMI >30, n (%)	310 (18.1)	155 (18.2)	155 (18)	189(14.7)	121(28.4)	51 (10.8)	104 (27.4)	107 (16.3)	48 (23.5)
Smoking, n (%)	438 (25.6)	185 (21.7)	253 (29.4)	379 (29.5)	59(13.9)	132 (27.9)	53 (14)	212 (32.3)	41 (20.1)
Physical inactivity, n (%)	754 (44)	396 (46.5)	358 (41.6)	568 (44.2)	186 (43.7)	223 (47.2)	173 (45.7)	279 (42.5)	79 (38.7)
Hypertension, n (%)	378 (22.2)	189 (22.2)	189 (22)	165 (12.9)	213 (50.2)	30 (6.4)	159 (42)	95 (14.5)	94 (46.1)
Diabetes, n (%)	99 (5.8)	33 (3.9)	66 (7.7)	39 (3.0)	60 (14.1)	2 (0.4)	31 (8.2)	31 (4.7)	35 (17.2)
Cholesterol > 200 mg/dL, n (%)	902 (52.7)	474 (55.6)	427 (49.7)	643 (50.0)	259(60.7)	193 (40.8)	281 (74.1)	326 (49.7)	101 (49.5)
Framingham Risk ≤ 5, n (%)	1108 (64.7)	73 (84.9)	385 (44.8)	994 (77.4)	114 (26.8)	466 (98.5)	25 (67.8)	38 (58.5)	1 (0.5)
Framingham Risk 5-10, n (%)	226 (13.2)	75 (8.8)	150 (17.4)	140 (10.9)	85 (20)	3 (0.6)	72 (19)	127 (19.4)	23 (11.3)
Framingham Risk 10-15, n (%)	98 (5.7)	38 (4.5)	60 (7)	53 (4.1)	45 (10.6)	3 (0.6)	35 (9.2)	48 (7.3)	12 (5.9)
Framingham Risk 10-20, n (%)	145 (8.5)	13 (1.5)	132 (15.3)	55 (4.3)	90 (21.1)	0	13 (3.4)	54 (8.2)	78 (38.2)
Framingham Risk ≥ 20, n (%)	135 (7.9)	3 (0.4)	132(15.3)	43 (3.4)	92 (21.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	42 (6.4)	90 (44.1)
Italian citizenship, n (%)	1,502 (87.8)	740 (86.9)	762 (88.7)	1,127 (87.7)	375 (88)	417 (88.2)	323 (85.2)	579 (88.4)	183 (89.7)
Albanian citizenship, n (%)	140(8.2)	69 (8.1)	71 (8.3)	102 (7.9)	38 (8.9)	30 (6.3)	39 (10.3)	56 (8.6)	15 (7.4)
Ucranian citizenship, n (%)	69 (4)	43 (5.1)	26 (3.3)	56 (4.4)	19 (3.1)	26 (5.5)	17 (4.5)	20 (3.1)	6 (2.9)

PREVALENZA APL

La prevalenza degli aPL è del 15,1% nella popolazione generale, aumenta con l'età e raggiunge il 21.3% nella popolazione anziana. Nessuna differenza è stata invece riscontrata nei due sessi (tabella 2). La prevalenza della positività ad alto titolo è del 3,3% e anche questa aumenta nella popolazione anziana (5,9%). Anche in questo caso non è presente una differenza tra i due sessi. Il 2% dei soggetti presenta una positività multipla (3% della popolazione anziana), l'1% (1,4% della popolazione anziana) ad alto titolo.

La prevalenza degli aPL, considerati esclusivamente gli aCL e aGPI, è del 5,7% nella popolazione generale, aumenta con l'età e raggiunge il 7.7% nella popolazione anziana. Nessuna differenza significativa è stata invece riscontrata nei due sessi (tabella 2).

La prevalenza della positività ad alto titolo è del 2.1%, anche questa aumenta nella popolazione anziana (3.2%). Anche in questo caso non è presente una differenza tra i due sessi.

ACL

Gli anticorpi anti cardiolipina (aCL) sono presenti nel 1,5% a qualsiasi titolo e nel 1% a titolo alto, per lo più associati ad altri aPL. IgM e IgG hanno una distribuzione sovrapponibile, mentre le IgA sono presenti solo nello 0,2%, sempre ad alto titolo. Gli aCL sono prevalenti nei soggetti anziani di sesso maschile (3,4%), in particolare le IgM.

AGPI

Gli anticorpi anti beta2 glicoproteina I (aGPI) sono presenti nel 4,3%, più comunemente come positività isolata (3,2%) e nel 1,2% ad alto titolo. L'isotipo più frequente è rappresentato dalle IgA (2%), seguito dalle IgM (1,6%) e dalle IgG (1,2%). Nella popolazione anziana la prevalenza è del 7,7% (6,4% dei soggetti di sesso maschile), più comunemente IgA.

ASP

Gli anticorpi anti serina-protrombina aSP sono presenti nel 11,3%, in particolare nel 9,8% come singola positività e nel 1,7% ad alto titolo. L'isotipo più frequente è IgG, con una ratio di 3:1 rispetto a IgM, non sono state rilevate IgA. Nella popolazione anziana la prevalenza è del 15,0%.

Tabella 2. Prevalenza degli aPL nella popolazione generale

Antibody	Total	Women	Men	Età <65	Età >65	Fertile women	Post-menopause women	Men<65	Men >65
aPL positive	258 (15.1%)	137 (16.1%)	121 (14.1%)	167 (13%)	91 (21.3%)	63 (13.3%)	74 (19.5%)	82 (12.5%)	39 (19.1%)
>1 aPLs	35 (2%)	17 (2%)	18 (2.1%)	22 (1.7%)	13 (3.0%)	7(1.5%)	10 (2.6%)	11 (1.7%)	7 (3.4%)
aPL HT	56 (3.3%)	28 (3.3%)	28 (3.2%)	31 (2.4%)	25 (5.9%)	11 (2.3%)	17 (4.5%)	15 (2.3%)	13 (6.4%)
>1 aPL HT	15 (0.9%)	8 (0.9%)	7 (0.8%)	9 (0.7%)	6 (1.4%)	1(0.2%)	7 (1.8%)	4 (0.6%)	3 (1.5%)
aCL	26 (1.5%)	10 (1.2%)	16 (1.9%)	16 (1.2%)	10 (2.3%)	4 (0.9%)	6 (1.6%)	9 (1.4%)	7 (3.4%)
aCL HT	17 (1%)	6 (0.7%)	11 (1.3%)	10 (0.8%)	7 (1.6%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)	5 (0.8%)	6 (2.9%)
aCL single aPL	2 (0.1%)	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
aCL IgG	15 (0.9%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)	10 (0.8%)	5 (1.2%)	3 (0.6%)	4 (1.1%)	5 (0.8%)	3 (1.5%)
aCL IgG HT	11 (0.6%)	6 (0.7%)	5 (0.6%)	7 (0.5%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)	3 (0.5%)	2 (1%)
aCL IgM	18 (1.1%)	5 (0.6%)	13 (1.5%)	10 (0.9%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	4 (1.1%)	7 (1.1%)	6 (2.9%)
aCL IgM HT	10 (0.6%)	1 (0.1%)	9 (1%)	6 (0.5%)	4 (0.9%)	0	1 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (2%)
aCL IgA HT	4 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)	2 (0.3%)	0
aGPI	73 (4.3%)	44 (5.2%)	29 (3.4%)	40 (3.5%)	33 (7.7%)	14 (3%)	30 (7.9%)	16 (2.4%)	13 (6.4%)
aGPI HT	20(1.2%)	12 (1.4%)	8 (0.9%)	13 (1%)	7 (1.6%)	7 (1.5%)	5 (1.3%)	4 (0.6%)	4 (2%)
aGPI single aPL	54 (3.2%)	32 (3.8%)	22 (2.6%)	27 (2.1%)	27 (6.3%)	9 (1.9%)	23 (6.1%)	11 (1.7%)	11 (5.4%)
aGPI IgG	20 (1.2%)	11 (1.3%)	9 (1%)	14 (1.1%)	6 (1.4%)	6 (1.3%)	5 (1.3%)	5 (0.8%)	4 (2%)
aGPI IgG HT	3 (0.2%)	3 (0.4)	0	3 (0.2%)	0	3 (0.6%)	0	0	0
aGPI IgM	28 (1.6%)	13 (1.5%)	15 (1.7 %)	19 (1.5%)	9 (2.1%)	4 (0.9%)	9 (2.4%)	12 (1.8%)	3 (1.5%)
aGPI IgM HT	6 (0.4%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)	4 (0.3%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (1%)
aGPI IgA	35 (2%)	26 (3.1%)	9 (1%)	13 (1.0%)	22 (5.2%)	5 (1.1%)	21 (5.5%)	2 (0.3%)	7 (3.4%)
aGPI IgA HT	12 (0.7%)	8 (0.9%)	4 (0.5%)	7 (0.5%)	5 (1.2%)	3 (0.6%)	5 (1.3%)	2 (0.3%)	2 (1%)
aSP	201 (11.7%)	103 (12.1%)	98 (11.4%)	137 (10.7%)	64 (15.0%)	53 (11.2%)	50 (13.2%)	70 (10.7%)	28 (13.7%)
aSP HT	29 (1.7%)	15 (1.8%)	14(1.6%)	14 (1.1%)	15 (3.5%)	6 (3.8%)	9 (2.4%)	7 (1.1%)	7 (3.4%)
aSP single aPL	167 (9.8%)	87 (10.2%)	80 (9.3%)	116 (9.0%)	51 (11.9%)	46 (9.7%)	41 (10.8%)	59 (9%)	21 (10.3%)
aSP IgG	157 (9.2%)	80 (9.4%)	77 (9%)	104 (8.1%)	53 (12.4%)	42 (8.9%)	38 (10%)	53 (8.1%)	24 (11.8%)
aSP IgG HT	19 (1.1%)	10 (1.2%)	9 (1%)	11 (0.9%)	8 (1.9%)	6 (3.8%)	4 (1.1%)	5 (0.8%)	4 (2%)
aSP IgM	65 (3.8%)	34 (4 %)	31 (3.6%)	45 (3.5%)	20 (4.7%)	19 (4%)	15 (4%)	21 (3.2%)	10 (4.9%)
aSP IgM HT	12 (0.7%)	6 (0.7 %)	6 (0.7%)	4 (0.3%)	8 (1.9%)	0	6 (1.6%)	3 (0.5%)	3 (1.5%)

L'associazione tra aPL e fattori di rischio cardiovascolari è riportata nella tabella 3.

Nella tabella 4 è riportata l'analisi nei sottogruppi femminile e maschile della popolazione.

Nella tabella 5 è riportata l'analisi nel sottogruppo femminile, suddiviso in relazione all'età menopausale.

Nella tabella 6 è riportata l'analisi nel sottogruppo maschile, suddiviso in relazione all'età (cut off 65 anni).

Tali tabelle riportano i risultati dell'analisi univariata. I dati significativi, evidenziati in grassetto, sono stati sottoposti ad analisi multivariata, con correzione per fattori confondenti (altri fattori di rischio). Alcune associazioni suggerite dall'analisi univariata non sono state confermate dalla multivariata, inficcate nella maggior parte dei casi dal fattore età.

ETÀ E SESSO

Dall'analisi condotta sulla popolazione generale è risultato che gli aPL sono prevalenti nei soggetti anziani, età > 65 anni (OR 1.8, IC 95% 1.37-2.41, $p < 0.0001$), mentre non vi è differenza nei due sessi. (Grafico 1)

L'associazione tra aPL ed età > 65 anni è confermata anche considerando la positività ad alto titolo (OR 2.516, IC 95% 1.48-4.25, $p < 0.0043$). (Grafico 2)

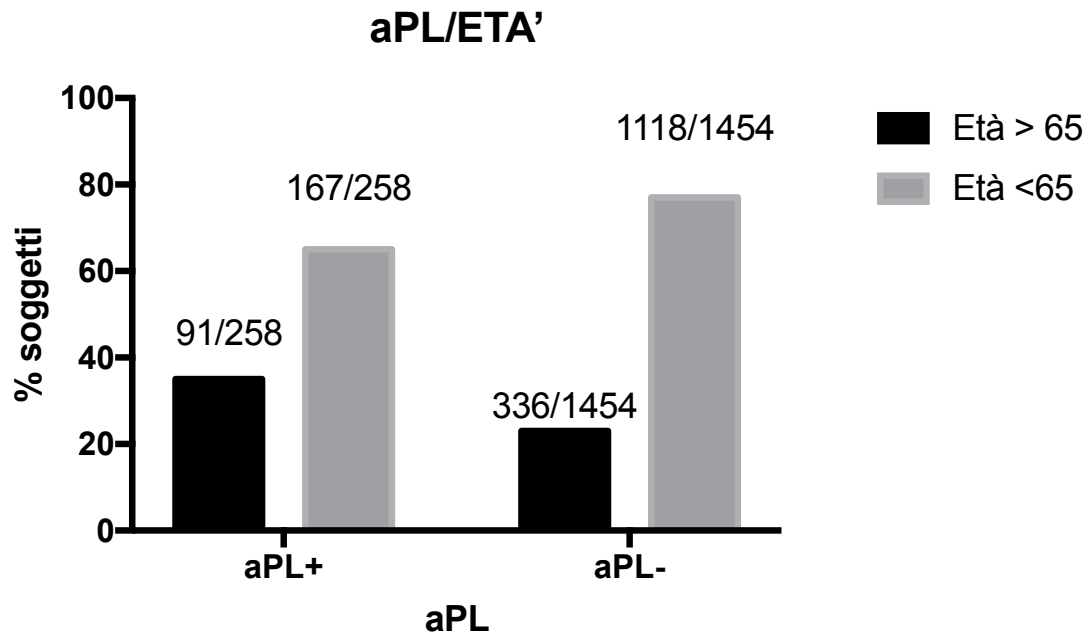


Grafico 1. Associazione tra aPL ed età

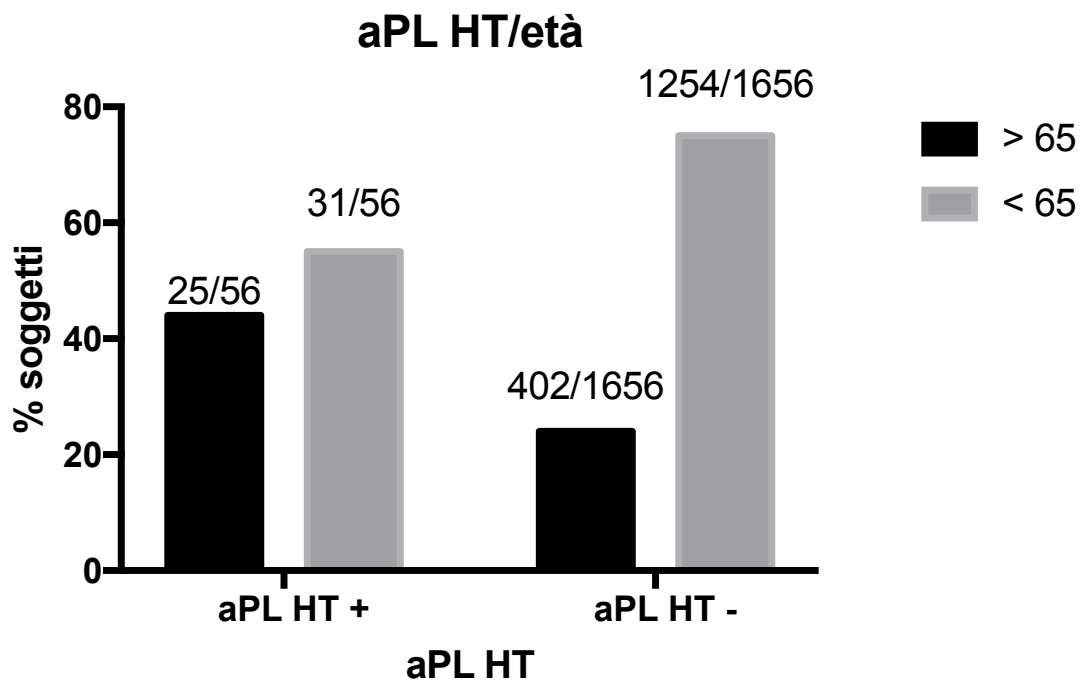


Grafico 2. Associazione tra aPL ad alto titolo ed età

La prevalenza nei soggetti anziani è determinata per lo più dagli aGPI (OR 3.19, IC 95% 2.00-5.19, $p < 0.0001$), in particolare l'isotipo IgA (grafico 3), e dagli aSP (OR 2.61, IC 95% 1.89-3.64, $p < 0.0001$). (Grafico 4)

Gli aCL sono risultati prevalenti nella popolazione anziana di sesso maschile, in particolare le IgM, ma non in modo significativo.

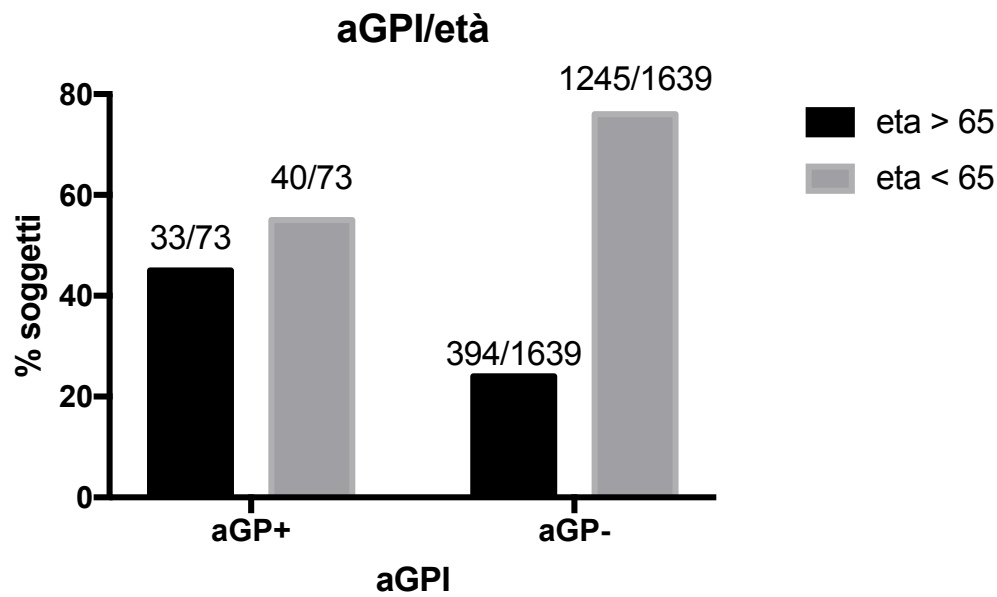


Grafico 3. Associazione tra aGPI ed età

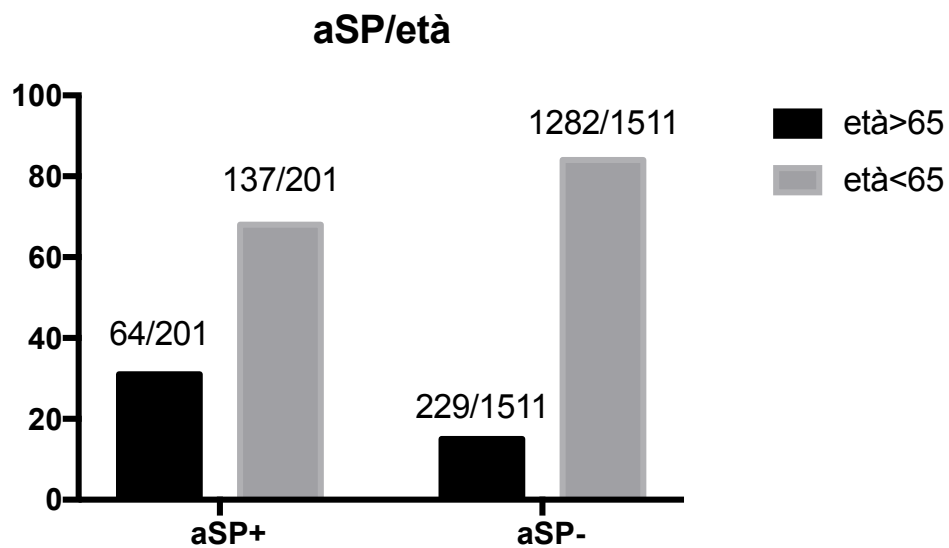


Grafico 4. Associazione tra aSP ed età.

SOVRAPPESO E OBESITÀ

È stata riscontrata un'associazione significativa tra aCL e sovrappeso (OR 2.63, IC 95% 1.12-6.62, p 0.002), non confermata all'analisi multivariata.

TABAGISMO

È stata individuata un'associazione significativa tra pluripositività ad alto titolo e tabagismo solo nella popolazione di sesso maschile (OR 6.09, IC 95% 1.30-30.07 p 0.025). Anche in questo caso l'associazione perde di significatività all'analisi multivariata.

SEDENTARIETÀ

Non è stata riscontrata alcuna associazione tra aPL e sedentarietà né all'analisi univariata né all'analisi multivariata.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

All'analisi univariata esiste un'associazione significativa tra aPL e ipertensione arteriosa (OR 1.38, IC 95% 1.02-1.86, p 0.04), in particolare con gli aGPI (OR 1.89, IC 95% 1.15-3.09). Analizzando le sottopopolazioni, l'associazione rimane significativa nelle donne (OR 3.94, IC 95% 2.61-5.92, p 0.04). Nessuna di queste associazioni si è mantenuta significativa all'analisi multivariata.

IPERCOLESTEROLEMIA

Dall'analisi dei dati è risultata un'associazione significativa tra aPL ad alto titolo e ipercolesterolemia (OR 2.18, IC 95% 1.20-3.82, p 0.009).

Tali dati sono stati confermati dall'analisi multivariata (OR 1.92, IC 95% 1.07-3.45, p 0.03) (Grafico 5).

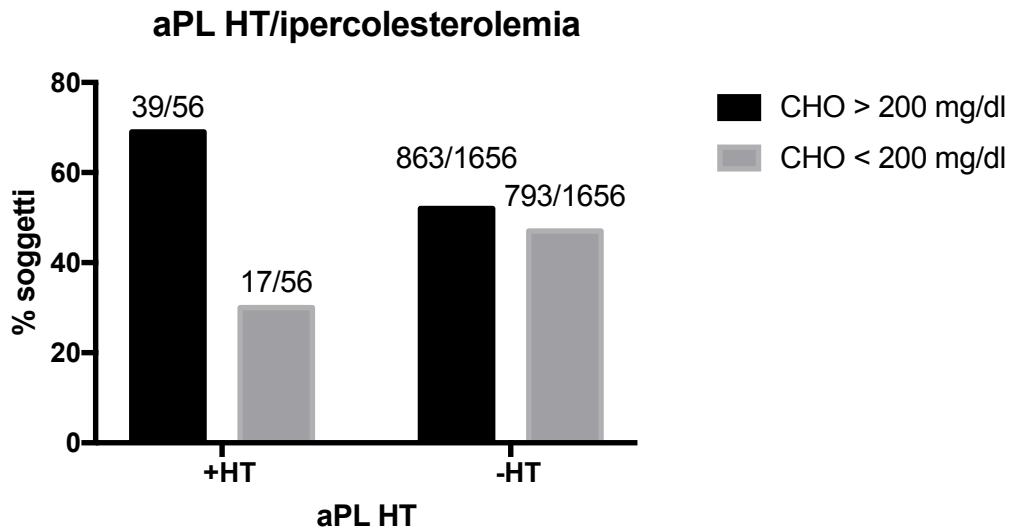


Grafico 5. Associazione tra aPL ad alto titolo e ipercolesterolemia

Dall'analisi delle sottopopolazione l'associazione tra aPL ad alto titolo e ipercolesterolemia è risultata significativa solo nella popolazione maschile (OR 2.61, IC 95% 1.17-5.56, p 0.02). Anche questa associazione è stata confermata dall'analisi multivariata (OR 2.44, IC 95% 1.05-5.68, p 0.038). (Grafico 6)

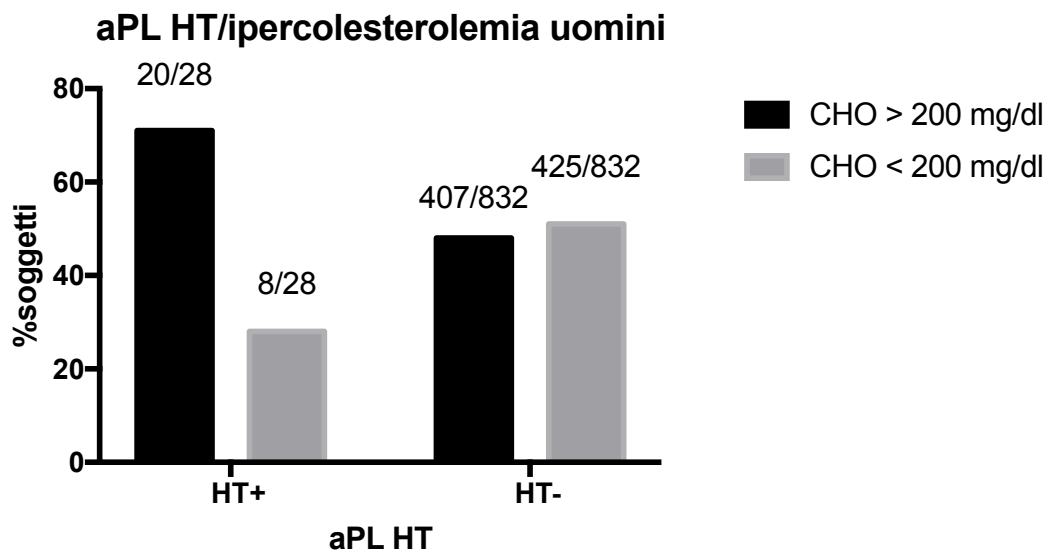


Grafico 6. Associazione tra aPL ad alto titolo e ipercolesterolemia negli uomini

DIABETE MELLITO

L'associazione tra aPL e il diabete mellito è risultata significativa solo nelle donne (OR 6.16, IC 95% 2.84-12.89, p 0.032). Anche in questo caso l'analisi multivariata non ha confermato il dato.

FRAMINGHAM RISK SCORE

I soggetti con aPL positivi hanno in media più elevati valori di Framingham Risk Score, sebbene non significativi. È presente invece un'associazione significativa tra la positività dagli aCL e un Framingham Risk Score > 20 (OR 2.85, IC 95% 1.15-7.72, p 0.0023), la quale però non è confermata dall'analisi multivariata.

Tabella 3. Fattori di rischio cardiovascolari

	age>65	BMI >25	Physical inactivity	smoking	hypertension	diabetes	chol>200 mg/dL
aPL negative	336(23.1%)	739 (50.8%)	636 (43.7%)	373(25.7%)	308(21.2%)	80(5.5%)	762(52.4%)
aPL positive	91(35.3%)	136 (52.7%)	118 (45.7%)	65(25.2%)	70(27.5%)	19(7.4%)	140(54.3%)
>1 aPLs	13(37.1%)	23 (65.7%)	17 (48.6%)	11(31.4%)	9(25.7%)	1(2.9%)	23(67.5%)
aPL HT	25 (44.6%)	35 (62.5%)	23 (41.1%)	17(30.4%)	11(20%)	2(3.6%)	39(69.6%)
>1 aPL HT	6(40%)	10(66.7)	7 (46.7%)	7(46.7%)	3(20%)	0	8(53.3%)
aCL	10(38.5%)	19 (73.1%)	12 (46.2%)	9(34.6%)	6(24%)	1(3.8%)	17(65.4%)
aCL HT	7(41.2%)	11 (64.7%)	7 (41.2%)	7(41.2%)	4(25%)	1(5.9%)	9(52.9%)
aCL single aPL	1(50%)	2 (100%)	0	0	1(50%)	0	1(50%)
aCL IgG	5(33.3%)	10 (66.7%)	6 (40%)	7(46.7%)	2(14.3%)	1(6.7%)	10(66.7%)
aCL IgG HT	4(36%)	8 (72.7%)	5 (45.5%)	6(55%)	2(18%)	0	6(55%)
aCL IgM	8(44.4%)	15 (83.3%)	7 (38.9%)	5(27.8%)	5(27.8%)	1(5.6%)	13(72.2%)
aCL IgM HT	4(40%)	9 (90%)	3 (30%)	3(30%)	4(40%)	1(10%)	7(70%)
aCL IgA HT	0	2 (50%)	1 (25%)	2(50%)	2(50%)	0	2(50%)
aGPI	33(45.2%)	41 (56.2%)	35 (47.9%)	15(20.5%)	25(34.2%)	5(6.8%)	46(63%)
aGPI HT	7 (35)	11(55%)	8(40%)	7 (35)	4(20)	1(5)	15(75)
aGPI single aPL	27(50%)	29 (53.7%)	26 (48.1%)	10(18.5%)	18(33.3%)	5(9.3%)	33(61.1%)
aGPI IgG	6(30%)	12 (60%)	10 (50%)	4(20%)	8(40%)	1(5%)	12(60%)
aGPI IgG HT	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2(66.7%)	0	0	0
aGPI IgM	9(32.1%)	16 (57.1%)	14 (50%)	5(17.9%)	8(28.6%)	2(7.1%)	20(71.4%)
aGPI IgM HT	2(33.3%)	3 (50%)	2 (33.3%)	1(16.6%)	2(33.3%)	0	6(100%)
aGPI IgA	22(62.9%)	23 (65.7%)	18 (51.4%)	7(20%)	15(42.9%)	2(5.7%)	22(62.9%)
aGPI IgA HT	5(42%)	8 (66.6%)	4 (33.3%)	1(8%)	3(25%)	1(8%)	10(83%)
aSP	64(31.8%)	105 (52.2%)	91 (45.3%)	54(26.9%)	51(25.8%)	14(7%)	105(52.2%)
aSP HT	15(51.7%)	18 (62.1%)	12 (41.4%)	11(37.9%)	4(13.8%)	0	18(62.1%)
aSP single aPL	51(30.9%)	83 (49.7%)	74 (44.3%)	43(25.8%)	42(25.2%)	13(7.8%)	83(49.7%)
aSP IgG	53(33.8%)	78 (49.7%)	69 (43.9%)	45(28.7%)	40(26%)	11(7%)	83(52.9%)
aSP IgG HT	8(42.1%)	8 (42.1%)	7 (36.8)	9(47.4%)	2(10.5%)	0	12(63.2%)
aSP IgM	20(30.8%)	40 (61.5%)	26 (40%)	17(26.2%)	17(26.2%)	4(6.2%)	30(46.2%)
aSP IgM HT	8(66.7%)	11 (91.7%)	6 (50%)	4(33.3%)	3(25%)	0	8(66.7%)

Tabella 4. Fattori di rischio cardiovascolari nelle popolazioni femminile e maschile

Women	age>65, n(%)	BMI >25, n(%)	Physical inactivity, n(%)	smoking, n(%)	hypertension, n(%)	diabetes, n(%)	chol>200 mg/dL, n(%)
Men							
aPL negative	170(23.8) 165(22.3)	292(40.8)	336 (47)	156(21.8)	149(20.8) 159(21.5)	22(3.1)	393(55)
		447(60.5)	300(40.6)	217(29.4)		58(7.8)	368(49.8)
aPL positive	52(38) 38(32.2)	64 (46.7) 72(59.5)	60 (43.8) 58(47.9)	26(19) 36(29.8)	40(29.2) 30(24.8)	11(8.0) 8(6.6)	81(59.1) 59(48.8)
>1 aPLs	6(35.3) 7(38.9)	11(64.7)* 12(66.7)	11 (64.7) 6(33.3)	4(23.5) 77(38.9)	4(23.5) 5(27.8)	0 1(5.6)	11(64.7) 12(66.7)
aPL HT	12(42.9) 13(46.4)	15 (53.6) 20(71.4)	13 (46.4) 10(35.7)	9(32.1) 8(28.6)	5(17.9) 6(21.4)	1(3.6) 1(3.6)	19(67.9) 20(71.4)
>1 aPL HT	3(37.5) 3(46.9)	5 (62.5) 5(71.4)	1 (14.3) 1(14.3)	2(25) 5(71.4)	2(25) 1(14.3)	0 0	5(62.5) 3(42.9)
aCL	3(30) 7(43.8)	6 (60) 13(81.3)	6 (60) 6(37.5)	3(30) 6(37.5)	1(10) 5(31.3)	0 1(6.3)	6(60) 11(68.8)
aCL HT	1(16.7) 6 (54.6)	3(50) 8(72.7)	3(50) 4(36.4)	2(33.3) 5(45.5)	1(16.7) 3(27.3)	0 1(9.1)	2(33.3) 7(63.6)
aCL single aPL	0 1(50)	0 2 (100)	0 0	0 0	0 1(50)	0 0	0 1(50)
aCL IgG	2(28.6) 3(37.5)	4(57.1) 6(75)	3(42.9) 3(37.5)	2(28.6) 5(62.5)	1(14.3) 1(12.5)	0 1(12.5)	4(57.1) 6(75)
aCL IgG HT	2(33.3) 2(40)	4(66.7) 4(80)	3(50) 2(40)	2(33.3) 4(80)	1(16.7) 1(20)	0 0	3(50) 3(60)
aCL IgM	2(40) 6(46.2)	4(80) 11(84.6)	3 (60) 4(30.8)	2(40) 3(23.1)	0 5(38.5)	0 1(7.7)	3(60) 10(76.9)
aCL IgM HT	0 4(44.4)	1 (100) 8(88.9)	1 (100) 2(22.2)	0 3(33.3)	0 4(44.4)	0 1(11.1)	7(77.8) 7(77.8)
aCL IgA HT	0 0	1 (50) 1(50)	1 (50) 0	0 2(100)	1(50) 1(50)	0 0	1(50) 1(50)
aGPI	20(45.5) 13(44.8)	26(59.1) 15(51.7)	24 (54.6) 11(37.9)	9(20.5) 6(20.7)	15(34.1) 10(34.5)	4(9.1) 1(3.5)	30(68.2) 16(55.2)
aGPI HT	3(25) 4(50)	6(50) 5(62.5)	7(58.3) 1(12.5)	4(33.3) 1(12.5)	2(16.7) 2(25)	1(8.3) 0	8(66.7) 7(87.5)
aGPI single aPL	16(50) 11(50)	18 (56.3) 11(50)	16(50) 10(45.5)	6(18.8) 4(18.2)	11(34.4) 7(31.8)	4(12.5) 1(4.6)	22(68.8) 11(50)
aGPI IgG	2(18.2)	5 (45.5)	6 (54.5)	2(18.2)	4(36.4)	1(9.1)	6(54.5)

	4(44.4)	7(77.8)	4(44.4)	2(22.2)	4(44.4)	0	6(66.7)
aGPI IgG HT	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2(66.7)	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
aGPI IgM	6(36.2)	10(76.9)	9(69.2)	3(23.1)	4(30.8)	1(7.7)	10(76.9)
	3(20)	6(40)	5(33.3)	2(13.3)	4(26.7)	1(6.7)	10(66.7)
aGPI IgM HT	0	1 (100)	1 (100)	1(100)	1(100)	0	1(100)
	2(40)	2(40)	1(20)	1(20)	1(20)	0	5(100)
aGPI IgA	15(57.7)	17(65.4)	15 (57.7)	4(15.4)	11(42.3)	2(7.7)	18(69.2)
	7(77.8)	6(66.7)	3(33.3)	3(33.3)	4(44.4)	0	4(44.4)
aGPI IgA HT	3(37.5)	5(62.5)	0	1(12.5)	2(25)	1(12.5)	7(87.5)
	2(50)	3(75)	0	0	1(25)	0	3(75)
aSP	36(35)	45(43.7)	43 (41.8)	22(21.4)	29(28.4)	7(6.8)	58(56.3)
	28(28.6)	60(61.2)	48(49)	32(32.7)	22(22.4)	7(7.1)	47(48)
aSP HT	8(53.3)	7 (46.7)	6 (40)	6(40)	2(13.3)	0	10(66.7)
	7(50)	11(78.6)	6(42.9)	5(35.7)	2(14.3)	0	8(57.1)
aSP single aPL	30(34.5)	35 (40.2)	32 (36.8)	18(20.7)	25(29.1)	7(8.1)	48(55.2)
	21(26.3)	48(60)	42(52.5)	25(31.3)	17(21.3)	6(7.5)	35(43.8)
aSP IgG	29(36)	33 (41.3)	29 (36.3)	19(23.8)	25(31.7)	5(6.3)	45(56.3)
	24(31.2)	45(58.4)	40(52)	26(33.8)	15(19.5)	6(7.8)	38(49.4)
aSP IgG HT	4(40)	2 (20)	2 (20)	5(50)	1(10)	0	7(70)
	4(44.4)	6(66.7)	5(55.6)	4(44.4)	1(11.1)	0	5(55.6)
aSP IgM	10(29.4)	16 (47.1)	16 (47.1)	7(20.6)	7(20.6)	2(5.9)	16(47.1)
	10(32.3)	24(77.2)	10(32.3)	10(32.3)	10(32.3)	2(6.5)	14(45.2)
aSP IgM HT	5(83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	2(33.3)	1(16.7)	0	4(66.7)
	3(50)	6(100)	1(16.7)	2(33.3)	2(33.3)	0	4(66.7)

Tabella 5. Fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione femminile

Fertile Menopause	BMI >25, n(%)	Physical inactivity, n(%)	smoking, n(%)	hypertension, n(%)	diabetes, n(%)	chol>200 mg/dL, n(%)
aPL negative	114 (31.8)	199 (48.5)	115 (28)	26(6.3)	1(0.2)	166 (40.5)
	178 (58.4)	137 (44.9)	41 (13.4)	123 (40.3)	21 (6.9)	227 (74.4)
aPL positive	14 (22.2)	24 (38.1)	17(27)	4(6.3)	1(1.6)	27(42.9)
	50(67.6)	36 (48.7)	12(16.2)	36(48.7)	10(13.5)	54(73)
>1 aPLs	2 (28.6)	4 (57.1)	2(28.6)	0	0	4(57.1)
	9(90)	7 (70)	2(20)	4(40)	0	7(70)
aPL HT	2(18.2)	4 (36.4)	5(45.5)	0	0	6(54.6)
	13(76.5)	9 (52.9)	4(23.5)	5(29.4)	1(5.9)	13(76.5)
>1 aPL HT	0	0	1(100)	0	0	0
	5(71.4)	6 (85.7)	1(14.3)	2(28.6)	0	5(71.4)
aCL	1 (25)	2 (50)	1(25)	0	0	3(75)
	5(83.3)	4 (66.7)	2(33.3)	1(16.7)	0	3(50)
aCL HT	0	1 (50)	1(50)	0	0	1(50)
	3(75)	2 (50)	1(25)	1(25)	0	1(25)
aCL IgG	1 (33.3)	1 (33.3)	1(33.3)	0	0	2(66.7)
	3(75)	2 (50)	1(25)	1(25)	0	2(50)
aCL IgG HT	1 (50)	1 (50)	1(50)	0	0	1(50)
	3(75)	2 (50)	1(25)	1(25)	0	2(50)
aCL IgM	0	1 (100)	0	0	0	1(100)
	4(100)	2 (50)	2(50)	0	0	2(50)
aCL IgM HT	0	0	0	0	0	0
	1 (100)	1 (100)	0	0	0	0
aCL IgA HT	0	0	0	0	0	0
	1 (50)	1 (50)	0	1 (50)	0	1 (50)
aGPI	5 (35.7)	9 (64.3)	6(42.9)	0	0	8(57.1)
	21(70)	15 (50)	3(10)	15(50)	4(13.3)	2(73.3)
aGPI HT	2(28.6)	5(71.4)	4(57.1)	0	0	3(42.9)
	4(80)	2(40)	0	2(40)	1(20)	5(100)

aGPI single aPL	3 (33.3)	6 (66.7)	4 (44.4)	0	0	6(66.7)
	15(65.2)	10 (43.5)	2(8.7)	11(47.8)	4(17.4)	16 (69.6)
aGPI IgG	2 (33.3)	3 (50)	2 (33.3)	0	0	3(50)
	3(60)	3 (60)	0	4(80)	1(20)	3(60)
aGPI IgG HT	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	0	0	0
	0	0	0	0	0	0
aGPI IgM	1 (25)	4 (100)	2 (50)	0	0	2(50)
	9(100)	5 (55.6)	1(11.1)	4(44.4)	1(11.1)	8(88.9)
aGPI IgM HT	0	0	0	0	0	0
	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)
aGPI IgA	3 (60)	3 (60)	2 (40)	0	0	3(60)
	14(66.7)	12 (57.1)	2(9.5)	11(52.4)	2(9.5)	15(71.4)
aGPI IgA HT	1 (33.3)	2 (66.7)	1(33.3)	0	0	2(66.7)
	4(80)	2 (40)	0	2(40)	1(20)	5(100)
aSP	11 (20.8)	17(32.1)	12(22.6)	4(7.5)	1(1.9)	21(39.6)
	34(68)	26 (52)	10(20)	25(50)	6(12)	37(74)
aSP HT	0	0	3 (50)	0	0	3 (50)
	7(77.8)	6 (66.7)	3(33.3)	2(22.2)	0	7(77.8)
aSP single aPL	9 (19.6)	13 (28.3)	10(21.7)	4(8.7)	1(2.2)	17(37)
	26(63.4)	19 (46.3)	8(19.5)	21(51.2)	6(14.6)	31(75.6)
aSP IgG	8 (19)	14 (33.3)	11(26.2)	3(7.1)	0	18(42.9)
	25(65.8)	15 (39.5)	8(21.1)	22(57.9)	5(13.2)	27(71.1)
aSP IgG HT	0	0	3(50)	0	0	3(50)
	2(50)	2 (50)	2(50)	1(25)	0	4(100)
aSP IgM	5 (26.3)	5 (26.3)	4(21.1)	2 (10.5)	1(5.3)	5(26.3)
	11(73.3)	11 (73.3)	3(20)	5(33.3)	1 (6.7)	11(73.3)
aSP IgM HT	0	0	0	0	0	0
	5 (83.3)	5 (83.3)	2(33.3)	1 (16.7)	0	4(66.7)

Tabella 6. Fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione maschile

Age <65 >65	BMI >25, n()	Physical inactivity, n(%)	smoking, n(%)	hypertension, n(%)	diabetes, n(%)	chol>200 mg/dL, n(%)
aPL-	333(58.1)	241(42.1)	187(32.6)	82(14.4)	29(5.1)	289(50.4)
	114(69.1)	59(35.8)	30(18.2)	77(46.7)	29(17.6)	79(47.9)
aPL+	41(50)	38(46.3)	25(30.5)	13(15.9)	2(2.4)	37(45.1)
	31(79.5)	20(51.3)	11(28.2)	20(51.3)	6(15.4)	22(56.4)
>1 aPLs	6 (54.6)	3(27.3) 3(42.9)	5(45.5)	3(27.3)	0	8(72.7)
	6(85.7)		2(28.6)	2(28.6)	1(14.3)	4(57.1)
aPL HT	10(66.7)	6(40)	5(33.3)	4(26.7)	0	11(73.3)
	10(76.9)	4(30.8)	3(23.1)	2(15.4)	1(7.7)	9(69.2)
>1 aPL HT	2(50)	0	3(75)	1(25)	0	2(50)
	3(100)	1(33.3)	2(66.7)	0	0	1(33.3)
aCL +	7(77.8)	3(33.3)	4(44.4)	3(33.3)	0	7(77.8)
	3(42.9)	4 (66.7)	2(28.6)	2(28.6)	1(14.3)	4(57.1)
aCL+ HT	3(60)	1(20)	3(60)	2(40)	0	3(60)
	3(50)	2(33.3)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	4(66.7)
aCL+ single aPL	1(100)	0	0	0	0	1(100)
	1(100)	0	0	1(100)	0	0
aCL IgG	3(60)	2(40)	4(80)	1(20)	0	4(80)
	3(100)	1(33.3)	1(33.3)	0	1(33.3)	2(66.7)
aCL IgG HT	2(66.7)	1 (33.3)	3(100)	1(33.3)	0	2(66.7)
	2(100)	1(50)	1(50)	0	0	1(50)
aCL IgM	6(85.7)	2(28.6)	2(28.6)	3(42.9)	0	6(85.7)
	5(83.3)	2(33.3)	1(16.7)	2(33.3)	1(16.7)	4(66.7)
aCL IgM HT	4(80)	1(20)	2(40)	3(60)	0	4(80)
	4(100)	1(25)	1(25)	1(0.25)	1(25)	3(75)
aCL IgA HT	1(50)	1(50)	2(100)	0	0	1(50)
	0	0	0	0	0	0
aGPI +	6(37.5)	6(37.5)	2(12.5)	5(31.3)	1(6.3)	9(56.3)
	5(38.5)	5(38.5)	4(30.8)	5(38.5)	0	7(53.9)
aGPI+ HT	3(75)	1(25)	1(25)	2(50)	0	3(75)

	2(50)	0	0	0	0	4(100)
aGPI + single aPL	4(36.4)	5(45.5)	0	3(27.3)	1(9.1)	5(45.5)
	7(63.6)	5(45.5)	4(36.4)	4(36.4)	0	6(54.6)
aGPI IgG	3(60)	2(40)	1(20)	2(40)	0	3(60)
	4(100)	2(50)	1(25)	2(50)	0	3(75)
aGPI IgG HT	4(33.3)	5(41.7)	2(16.7)	4(33.3)	1(8.3)	8(66.7)
	2(66.7)	0	0	0	0	2(66.7)
aGPI IgM	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0	3(100)
	1(50)	0	0	0	0	2 (100)
aGPI IgM HT	2(100)	0	0	1(50)	0	1(50)
	4(57.1)	3(42.9)	3(42.9)	3(42.9)	0	3(42.9)
aGPI IgA	2(100)	0	0	1(50)	0	1(50)
	1(50)	0	0	0	0	2(100)
aSP +	36(51.4)	33(47.1)	25(35.7)	10(14.3)	1(1.4)	31(44.3)
	24(85.7)	15(53.6)	7(25)	12 (42.9)	6(21.4)	16(57.1)
aSP+ HT	5(71.4)	3(42.9)	3(42.9)	1(14.3)	0	4(57.1)
	6(85.7)	3(42.9)	2(28.6)	1(14.3)	0	4(57.1)
aSP + single aPL	30(50.9)	30(50.9)	20(33.9)	7(11.9)	1(1.7)	23(39)
	18(85.7)	12(57.1)	5(23.8)	10(47.6)	5(23.8)	12(57.1)
aSP IgG	24(45.3)	28(52.8)	20(37.7)	5(9.4)	0	25(47.2)
	21(87.5)	12(50)	6(25)	10(41.7)	6(25)	13(54.2)
aSP IgG HT	3(60)	2(40)	3(60)	1(20)	0	3(60)
	3(75)	3(75)	1(25)	0	0	2(50)
aSP IgM	16(76.2)	6(28.6)	7(33.3)	7(33.3)	1(4.8)	7(33.3)
	8(80)	4(40)	3(30)	3(30)	1(10)	7(70)
aSP IgM HT	3(100)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0	2(66.7)
	3(100)	0	1(33.3)	1(33.3)	0	2(66.7)

PARAMETRI ECOGRAFICI COLOR DOPPLER DELLE CAROTIDI ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

Nei soggetti con aPL positivi la frequenza di placche aterosclerotiche, l'IMT e l'ICCAD sono in media più elevati rispetto alla popolazione con aPL negativi.

Allo stesso modo, gli eventi cardiovascolari, considerati l'infarto miocardico, lo stroke e l'arteriopatia periferica, sono in media prevalenti nella popolazione con aPL positivi (tabella 7).

I parametri ecografici e gli eventi cardiovascolari nelle sottopopolazioni femminile e maschile sono riportati nelle tabelle 8,9,10.

Le associazioni risultate significative all'analisi univariata sono state sottoposte ad analisi multivariata.

Tabella 7. Eventi cardiovascolari e parametri ecografici

	AMI	stroke	PA	IMT Max avg>1.5	IMT Mean Max, median (IQR)	ICCAD Avg, median (IQR)
aPL negative	49(3.4%)	23(1.6%)	49(3.4%)	106/488(21.7%)	0.98 (0.86-1.21)	7.05 (6.66-7.57)
aPL positive	10(3.9%)	7(2.7%)	17(6.6%)	22/75 (29.3%)	1.03 (0.88-1.30)	7.12 (6.77-7.66)
>1 aPLs	1(1.8%)	0	0	2/16 (12.5%)	0.97 (0.88-1.04)	6.91 (6.8-7.24)
aPL HT	0	0	0	1/5(20%)	1.03 (0.98-1.04)	7 (6.9-7.22)
>1 aPL HT	1(3.1%)	0	1(2.9%)	4/10(40%)	1.01 (0.89-1.37)	7.03 (6.84-7.38)
aCL	1(3.9%)	0	1(3.9%)	3/8(37.5%)	1.01 (0.89-1.21)	7.03 (6.86-7.30)
aCL HT	0	0	0	1/4(25%)	0.93 (0.83-1.01)	7.3 (6.86-7.49)
aCL single aPL	1(50%)	0	1(50%)	0	0	0
aCL IgG	0	0	0	1/6(16.7%)	0.94 (0.88-1.04)	7.26 (6.96-7.38)
aCL IgG HT	0	0	0	0	0.90 (0.88-0.98)	7.22 (6.96-7.38)
aCL IgM	1(5.6%)	0	1(5.6%)	3/5(60%)	1.03 (0.98-1.39)	7.10 (6.87-7.22)
aCL IgM HT	0	0	0	1/1(100%)	1.03	6.5
aCL IgA HT	0	0	0	0	0.87 (0.77-0.98)	7.41 (7.22-7.60)
aGPI	1(1.4%)	2(2.7%)	5(6.9%)	7/21(33.3%)	1.12 (0.96-1.5)	7.22 (6.84-7.92)
aGPI HT	0	0	0	0/3	0.98(0.96-1.17)	6.76(6.67-6.92)
aGPI single aPL	0	2(3.7%)	4(7.4%)	5/16 (31.3%)	1.15 (0.98-1.51)	7.33 (6.84-8.45)
aGPI IgG	0	0	1(5%)	1/6(16.7%)	1 (0.90-1.12)	7.04 (6.67-7.92)
aGPI IgG HT	0	0	0	0	0.98	6.67
aGPI IgM	1(3.6%)	1(3.6%)	2(7.1%)	3/6 (50%)	1.12 (0.95-1.37)	7.05 (6.84-7.41)
aGPI IgM HT	0	0	0	0	0	0
aGPI IgA	1(2.9%)	1(2.9%)	3(8.6%)	3/9(33.3%)	1.22 (1.02-1.66)	7.48 (6.92-8.58)
aGPI IgA HT	0	0	0	0	1.07 (0.96-1.17)	6.84 (6.76-6.92)
aSP	9(4.5%)	5(2.5%)	12(6%)	17/59(28.8%)	1.02 (0.85-1.27)	7.09 (6.73-7.49)
aSP HT	1(3.5%)	0	0	2/11(18.2%)	0.99 (0.85-1.04)	6.9 (6.57-7.26)
aSP single aPL	8(4.8%)	5(3%)	11(6.6%)	13/50(26%)	1 (0.85-1.23)	7.09 (6.67-7.69)
aSP IgG	6(3.8%)	4(2.6%)	10(6.4%)	14/47(29.8%)	0.98 (0.85-1.28)	7.18 (6.78-7.72)
aSP IgG HT	1(5.3%)	0	0	0	0.89 (0.85-1.03)	6.96 (6.57-7.60)
aSP IgM	3(4.6%)	1(1.5%)	3(4.6%)	5/15(33.3%)	1.03 (0.85-1.30)	6.9 (6.33-7.26)
aSP IgM HT	0	0	0	2/4(50%)	1.04 (1-1.25)	6.89 (6.69-7.08)

Tabella 8. Eventi cardiovascolari nelle sottopopolazioni maschile e femminile

Women	IMT Max avg>1.5, (%)	IMT Mean Max, median (IQR)	ICCAD Avg, median (IQR)	AMI, n(%)	Stroke, n(%)	PA, n(%)
Men						
aPL negative	44/238(18.5)	0.94(0.84-1.14)	7.05 (6.66-7.57)	16(2.2)	11(1.5)	20(2.8)
	62/250(24.8)	1.01(0.88-1.26)	7.3(6.93-7.82)	33(4.5)	12(1.6)	29(3.9)
aPL positive	10/45(22.2)	1.02(0.89-1.22)	7.12(6.77-7.66)	4(2.9)	3(2.2)	10(7.3)
	12/30(40)	1.07(0.85-1.47)	7.45(7.09-8.26)	6(5)	4(3.3)	7(5.8)
>1 aPLs	2/7(28.6)	0.98(0.89-1.04)	7.03 (6.84-7.38)	1(5.9)	0	1(5.9)
	2/3(66.7)	1.37(0.77-1.39)	7.41(7.10-7.60)	0	0	0
aPL HT	2/11(18.2)	0.98(0.89-1.04)	6.91 (6.8-7.24)	0	0	0
	0	0.97(0.85-0.99)	7.26(7.09-7.60)	1(3.6)	0	0
>1 aPL HT	1/4(25)	1.04(1.01-1.04)	7 (6.9-7.22)	0	0	0
	0	0.77	7.60	0	0	0
aCL	2/6(33.3)	1.01(0.9-1.04)	7.03 (6.86-7.30)	0	0	0
	1/2(50)	1.08(0.77-1.39)	7.35(7.10-7.60)	1(6.3)	0	1(6.3)
aCL HT	1/3(33.3)	0.98(0.88-1.03)	7.3 (6.86-7.49)	0	0	0
	0	0.77	7.60	0	0	0
aCL single aPL	0	-	-	0	0	0
	0			1(50)	0	1(50)
aCL IgG	0	0.94(0.89-1.01)	7.26 (6.96-7.38)	0	0	0
	1/2(50)	1.08(0.77-1.39)	7.35(7.10-7.60)	0	0	0
aCL IgG HT	0	0.94(0.89-1.01)	7.22 (6.96-7.38)	0	0	0
	0	0.77	7.60	0	0	0
aCL IgM	2/4(50)	1.01(0.93-1.25)	7.10 (6.87-7.22)	0	0	0
	1/1 (100)	1.39	7.10	1(7.7)	0	1(7.7)
aCL IgM HT	1/1(100)	1.03	6.5	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL IgA HT	0	0.98	7.41 (7.22-7.60)	0	0	0
	0	0.77	7.6	0	0	0
aGPI	2/14(14.3)	1.02(0.95-1.24)	7.22 (6.84-7.92)	1(2.3)	0	3(7)
	5/7(71.4)	1.5(1.12-1.65)	8.45(7.42-9.39)	0	2(6.9)	2(7.1)
aGPI HT	0	0.98(0.96-0.17)	6.76(6.67-6.91)	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI single aPL	1/10(10)	1.15 (0.98-1.51)	7.33 (6.84-8.45)	0	0	2(6.3)
	4/6(66.7)	1.51(1.12-1.65)	8.52(7.92-9.39)	0	2(9.1)	2(9.1)

aGPI IgG	0	1 (0.90-1.12)	7.04 (6.67-7.92)	0	0	0
	1/2(50)	1.38(1.12-1.65)	8.66(7.92-9.39)	0	0	1(11.1)
aGPI IgG HT	0	0.98	6.67	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI IgM	2/4(50)	1.12 (0.95-1.37)	7.05 (6.84-7.41)	1(7.7)	0	2(15.4)
	1/2(50)	1.16(0.95-1.37)	7.41(7.41-7.42)	0	1(16.7)	0
aGPI IgM HT	0	0	0	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI IgA	0	1.22 (1.02-1.66)	7.48 (6.92-8.58)	1(3.9)	0	2(7.7)
	3/3(100)	1.51(1.50-1.86)	8.58(8.45-9.45)	0	1(11.1)	1(11.1)
aGPI IgA HT	0	1.07 (0.96-1.17)	6.84 (6.76-6.92)	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aSP	9/35(25.7)	1.02 (0.85-1.27)	7.09 (6.73-7.49)	4(3.9)	3(3.9)	8(7.8)
	8/24(33.3)	0.98(0.85-1.35)	7.24(6.96-8.03)	5(5.1)	2(2)	4(4.1)
aSP HT	2/6(33.3)	0.99 (0.85-1.04)	6.9 (6.57-7.26)	0	0	0
	0	0.97(0.85-0.99)	7.26(7.09-7.60)	1(7.1)	0	0
aSP single aPL	7/29(24.1)	1 (0.85-1.23)	7.09 (6.67-7.69)	3(3.5)	3(3.5)	7(8.1)
	6/21(28.6)	0.97(0.85-1.17)	7.22(6.86-8.04)	5(6.3)	2(2.5)	4(5)
aSP IgG	6/26(23.1)	0.98 (0.85-1.28)	7.18 (6.78-7.72)	3(3.8)	2(2.5)	3(3.8)
	8/21(38.1)	0.97(0.83-1.39)	7.44(7.06-8.23)	3(3.9)	2(2.6)	7(8.8)
aSP IgG HT	0	0.89 (0.85-1.03)	6.96 (6.57-7.60)	0	0	0
	0	0.92(0.81-1.01)	7.34(6.97-8.04)	1(11.1)	0	0
aSP IgM	4/12(33.3)	1.03 (0.85-1.30)	6.9 (6.33-7.26)	1(2.9)	1(2.9)	2(5.9)
	1/3(33.3)	1.16(0.97-1.33)	7.18(6.33-7.66)	2(6.5)	0	1(3.2)
aSP IgM HT	2/3(66.7)	1.04 (1-1.25)	6.89 (6.69-7.08)	0	0	0
	0	0.97	7.26	0	0	0

Tabella 9. Eventi cardiovascolari nella sottopopolazione femminile

Fertile menopause	IMT Max avg>1.5, (%)	IMT Mean Max, median (IQR)	ICCAD Avg, median (IQR)	AMI, n(%)	Stroke, n(%)	PA, n(%)
aPL negative	3/136 (2.2)	0.85 (0.78-0.93)	6.47 (6.19-7.75)	3(0.7)	2(0.5)	29(4)
	41/102 (40.2)	1.15 (1.01-1.36)	7.17 (6.86-7.72)	13(4.3)	9(3)	18(5.9)
aPL positive	1/22 (4.6)	0.9 (0.84-0.98)	6.74 (6.2-7.01)	0	0	0
	9/23 (39.1)	1.17 (1.02-1.46)	7.17 (6.87-7.4)	4(5.4)	3(4.1)	10(13.7)
>1 aPLs	0	0.9 (0.89-0.9)	6.52 (6.2-6.84)	0	0	0
	2/5 (40)	1.03 (0.98-1.04)	6.96 (6.87-7.22)	1(10)	0	1(10)
aPL HT	0	0.9(0.87-0.93)	6.66 (6.39-6.8)	0	0	0
	2/7 (28.6)	1.04 (0.98-1.17)	6.92 (6.87-7.22)	0	0	0
>1 aPL HT	0	-	-	0	0	0
	1/4 (25)	1.04 (1.01-1.04)	6.93 (6.7-7.09)	0	0	0
aCL	0	0.9	6.84	0	0	0
	2/5 (40)	1.04 (0.98-1.04)	6.96 (6.87-7.22)	0	0	0
aCL HT	0	-	-	0	0	0
	1/3 (33.3)	0.98 (0.88-1.04)	7.22 (6.5-7.38)	0	0	0
aCL single aPL	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL IgG	0	0.9	6.84	0	0	0
	0	0.98 (0.88-1.04)	7.22 (6.96-7.38)	0	0	0
aCL IgG HT	0	0.9	6.84	0	0	0
	0	0.98 (0.88-1.04)	7.22 (6.96-7.38)	0	0	0
aCL IgM	0	-	-	0	0	0
	2/4 (50)	1.01 (0.93-1.25)	7.05 (6.69-7.3)	0	0	0
aCL IgM HT	0	-	-	0	0	0
	1/1 (100)	1.04	6.5	0	0	0
aCL IgA HT	0	-	-	0	0	0
	0	0.98	7.22	0	0	0
aGPI	0	0.92 (0.89-0.96)	6.71 (6.2-6.84)	0	0	0
	2/8 (25)	1.2 (1.02-1.46)	7.17 (6.87-7.24)	1(3.33)	0	3(10)
aGPI HT	0	0.97(0.96-0.98)	6.71(6.67-6.76)	0	0	0
	0	1.17	6.92	0	0	0
aGPI single aPL	0	0.95 (0.84-0.97)	6.71 (6.34-7.15)	0	0	0
	1/6 (16.7)	1.2 (1.03-1.46)	7.17 (6.88-7.36)	0	0	2(8.7)

aGPI IgG	0	0.9 (0.89-0.98)	6.67 (6.2-6.84)	0	0	0
	0	1.03	7.24	0	0	0
aGPI IgG HT	0	0.98	6.67	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI IgM	0	0.75	6.01	0	0	0
	2/3 (66.7)	1.26 (0.98-1.46)	6.87 (6.84-7.22)	1(11.1)	0	2(22.2)
aGPI IgM HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI IgA	0	0.95 (0.93-0.96)	7.15 (6.76-7.54)	0	0	0
	0	1.2 (1.02-1.66)	7.17 (6.92-7.48)	1(4.8)	0	2(9.5)
aGPI IgA HT	0	0.96	6.76	0	0	0
	0	1.17	6.92	0	0	0
aSP	1/18 (5.6)	0.89 (0.84-1.02)	6.75 (6.2-7.01)	0	0	0
	8/17 (47.1)	1.17 (1.02-1.46)	7.17 (6.87-7.4)	4(8)	3(6)	8(16)
aSP HT	0	0.87 (0.85-0.89)	6.39 (6.2-6.57)	0	0	0
	2/4 (50)	1.04 (1.04-1.25)	6.89 (6.69-6.93)	0	0	0
aSP single aPL	1/16 (6.3)	0.88 (0.83-1.03)	6.75 (6.2-7.04)	0	0	0
	6/13 (46.2)	1.2 (1.02-1.57)	7.22 (6.9-7.72)	3(7.3)	3(7.3)	7(17.1)
aSP IgG	1/15 (6.7)	0.89 (0.84-1.04)	6.78 (6.2-7.01)	0	0	0
	5/11 (45.5)	1.2 (1.04-1.36)	7.37 (6.96-7.4)	3(7.9)	2(5.3)	7(18.4)
aSP IgG HT	0	0.87 (0.85-0.89)	6.39 (6.2-6.57)	0	0	0
	0	1.04	6.96	0	0	0
aSP IgM	1/6 (16.7)	0.86 (0.79-1.002)	6.45 (6.14-7.06)	0	0	0
	3/6 (50)	1.04 (1.02-1.46)	6.9 (6.87-7.01)	1(6.7)	1(6.7)	2(13.3)
aSP IgM HT	0	-	-	0	0	0
	2/3 (66.7)	1.04 (1.03-1.46)	6.87 (6.5-6.9)	0	0	0

Tabella 10. Eventi cardiovascolari nella sottopopolazione maschile

Men<65 yo	IMT Max avg>1.5,	IMT Mean Max,	ICCAD Avg,	AMI, n(%)	Stroke, n(%)	PA, n(%)
Men>65 yo	(%)	median (IQR)	median (IQR)			
aPL negative	22/194(11.3)	0.96(0.86-1.08)	7.17(6.87-7.47)	14 (2.4)	5(0.9)	9(1.6)
	40/56(71.4)	1.59(1.22-1.9)	8.06(7.65-8.5)	19 (11.5)	7(4.2)	20(12.1)
aPL positive	4/20(20)	0.94 (0.83-1.15)	7.16(6.83-7.54)	2 (2.4)	1(1.2)	2(2.5)
	8/10(80)	1.56(1.47-1.86)	8.46(8.23-8.98)	4(10.3)	3(7.7)	5(12.8)
>1 aPLs	2/3(66.7)	0.94(0.84-1.13)	7.41(7.1-7.6)	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aPL HT	0	0.91(0.81-1)	7.17(6.97-7.43)	0	0	0
	0	0.99	8.48	1 (7.7)	0	0
>1 aPL HT	0	0.77	7.6	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL	1/2(50)	1.08(0.77-1.39)	7.35(7.1-7.6)	0	0	0
	0	-	-	1 (14.3)	0	1(14.3)
aCL HT	0	0.77	7.6	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL single aPL	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	1 (100)	0	1(100)
aCL IgG	1/2(50)	1.08(0.77-1.39)	7.35(7.1-7.6)	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL IgG HT	0	0.77	7.6	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL IgM	1/1(100)	1.39	7.1	0	0	0
	0	-	-	1 (16.7)	0	1(16.7)
aCL IgM HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aCL IgA HT	0	0.77	7.6	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI	1/2(50)	1.16(0.95-1.37)	7.41(7.41-7.42)	0	1(6.3)	0
	4/5(80)	1.51(1.5-1.65)	8.58(8.45-9.39)	0	1(7.7)	2(15.4)
aGPI HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0

aGPI single aPL	0	0.95	7.42	0	1(9.1)	0
	4/5(80)	1.51(1.5-1.65)	8.58(8.45-9.39)	0	1(9.1)	2(18.2)
aGPI IgG	0	-	-	0	0	0
	1/2(50)	1.38(1.12-1.65)	8.66(7.92-9.39)	0	0	1(25)
aGPI IgG HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aGPI IgM	1/2(50)	1.16(0.95-1.37)	7.41(7.41-7.42)	0	1(8.3)	0
	0	-	-	0	0	2(22.2)
aGPI IgM HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	-
aGPI IgA	0	-	-	0	0	0
	3/3(100)	1.51(1.5-1.86)	8.58(8.45-9.45)	0	1(14.3)	1(14.3)
aGPI IgA HT	0	-	-	0	0	0
	0	-	-	0	0	0
aSP	4/19(21.1)	0.94(0.83-1.16)	7.13(6.8-7.6)	2 (2.9)	0	2(2.9)
	4/5(80)	1.6(1.47-2.05)	8.34(8.23-8.48)	3 (10.7)	2(7.1)	2(7.1)
aSP HT	0	0.91(0.81-1)	7.17(6.97-7.43)	0	0	0
	0	0.99	8.48	1 (14.3)	0	0
aSP single aPL	2/16 (12.5)	0.92(0.83-1.13)	7.11(6.71-7.57)	2 (3.4)	0	2(3.4)
	4/5(80)	1.6(1.47-2.05)	8.34(8.23-8.48)	3 (14.3)	2(9.5)	2(9.5)
aSP IgG	4/16(25)	0.85(0.83-1.13)	7.19(6.86-7.6)	0	0	1(1.9)
	4/5(80)	1.6(1.47-2.05)	8.34(8.23-8.48)	3(12.5)	2(8.3)	2(8.3)
aSP IgG HT	0	0.85(0.77-1.03)	7.09(6.86-7.6)	0	0	0
	0	0.99	8.48	1 (25)	0	0
aSP IgM	0	1.16(0.97-1.17)	7.1(6.33-7.26)	2(9.5)*	0	0
	1/1(100)	1.47	8.04	0	0	0
aSP IgM HT	0	0.97	7.26	0	0	0
	0	-	-	0	0	0

ICCAD

L'analisi multivariata, con correzione per possibili fattori confondenti, mostra che la positività per gli aPL è associata in modo indipendente all'aumento dell'ICCAD sia nelle donne in età fertile (coefficiente beta 0.2, IC 95% 0.03-0.41, p 0.025) (grafico 7), che negli uomini anziani (beta 0.57, IC 95% 0.08-1.06, p 0.023) (grafico 8).

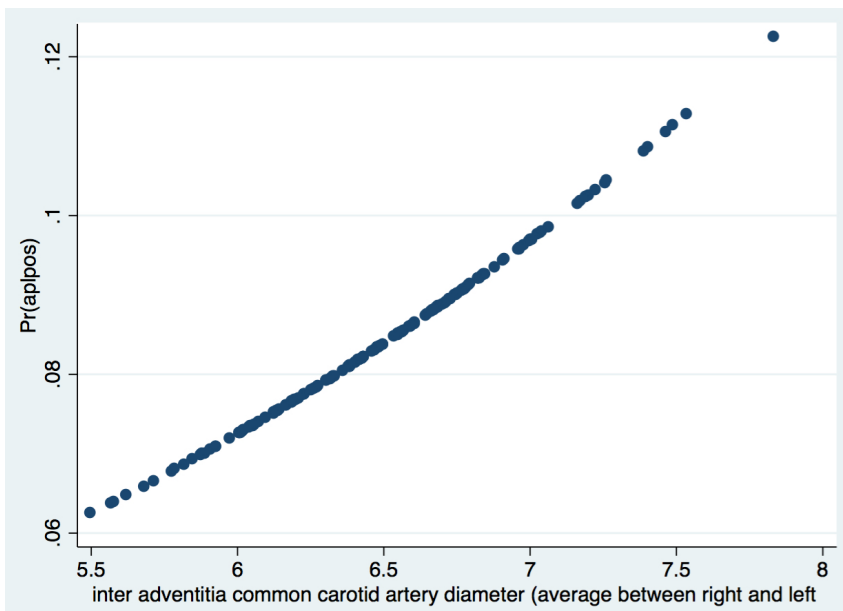


Grafico 7. Curva di regressione logistica, relazione tra ICCAD e probabilità di aPL positivi nelle donne in età fertile

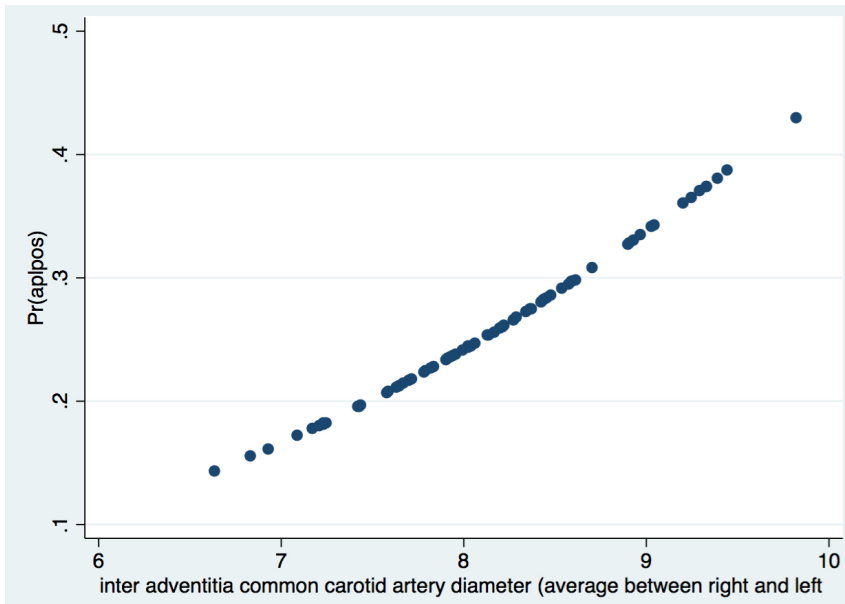


Grafico 8. Curva di regressione logistica, relazione tra ICCAD e probabilità di aPL positivi negli uomini di età > 65 anni

Inoltre gli aGPI IgA sono associati in modo indipendente a un aumentato ICCAD (coefficiente beta 0.51, IC 95% 0.17-0.84, p value 0.003) (grafico 8), sia nelle donne (coefficiente beta 0.37, IC 95% 0.01-0.73, p 0.042) che negli uomini (coefficiente beta 0.49, IC 95% 0.06-0.92, p 0.025). (Grafico 9)

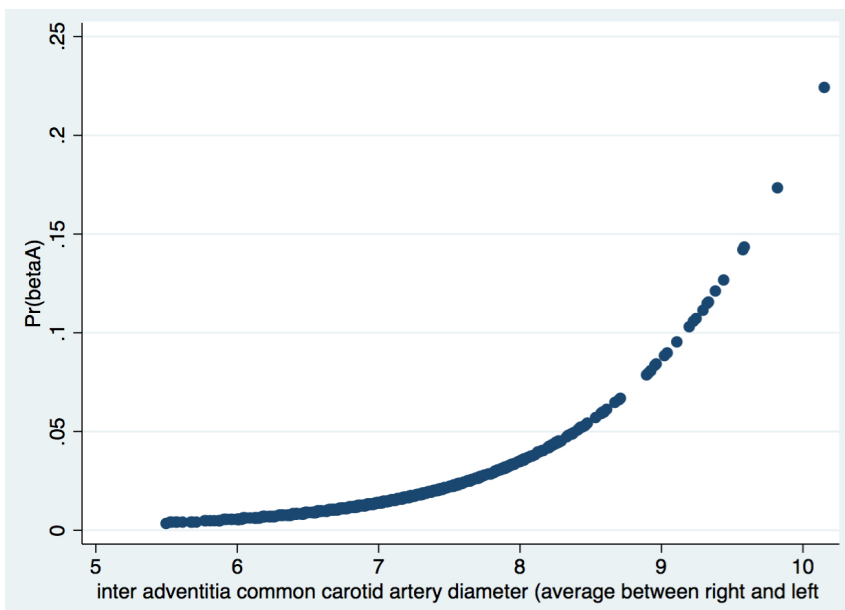


Grafico 8. Curva di regressione logistica, relazione tra ICCAD e probabilità di aGPI IgA positivi

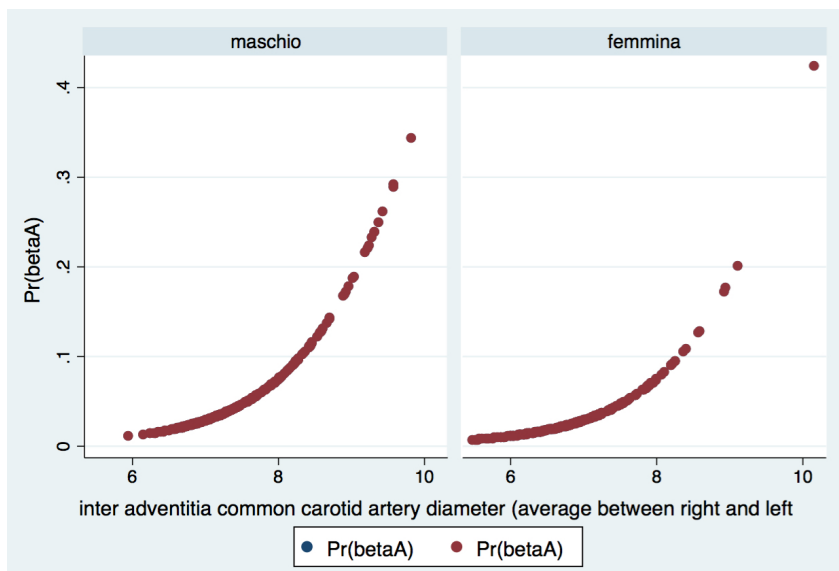


Grafico 9. Curva di regressione logistica, relazione tra ICCAD e probabilità di aGPI IgA positivi negli uomini e nelle donne

IMT MEAN-MAX

L'IMT mean-max è risultato in media più elevato nei soggetti con aPL positivi, ma all'analisi multivariata non è emersa alcuna associazione significativa.

PLACCHE ATEROSCLEROTICHE

L'analisi multivariata ha permesso di riscontrare un'associazione significativa tra la pluripositività per aPL e un aumentato rischio di placche aterosclerotiche negli uomini di età inferiore a 64 anni (OR 11.08, IC 95% 2.21-56.47, p 0.004). Nella stessa sottopopolazione, anche la presenza di aCL è associata al riscontro di placche aterosclerotiche (OR 8.27, IC 95% 1.22-56, p 0.030).

EVENTI CARDIOVASCOLARI

Gli eventi CV sono più frequenti nei soggetti con aPL positivi, sebbene non tutti in modo significativo quando analizzati con analisi multivariata.

All'analisi multivariata è presente un'associazione significativa tra aPL e arteriopatia periferica nelle donne in età post-menopausale (OR 2.46, IC 95% 1.03-5.86, p 0.042). E' inoltre risultata significativa anche l'associazione tra aSP e arteriopatia periferica sempre nelle donne in età post-menopausale (OR 2.98, IC 95% 1.14-7.93, p 0.026).

Inoltre nei soggetti con Framingham Risk Score > 20 la positività per aPL aumenta il rischio di qualsiasi evento CV (OR 2.52, IC 95% 1.24-5.11, p 0.011).

DISCUSSIONE

La prevalenza della APS è di circa 40-50 casi su 100.000 soggetti adulti [27].

Nel nostro studio, che al momento è il maggiore studio di prevalenza degli aPL condotto sulla popolazione generale, è stata riscontrata una prevalenza degli aPL del 15%, determinata maggiormente dalla positività degli aSP, il cui ruolo clinico è però tuttora in fase di discussione. La prevalenza degli aPL, considerati solo aCI e aGPI è di circa il 5.5%, nettamente maggiore rispetto alla prevalenza della APS.

Questa discrepanza si osserva con minore differenza anche nelle altre malattie autoimmuni. In uno studio da noi condotto la prevalenza degli ANA nella popolazione generale è del 18.1%, rispetto alla prevalenza delle malattie autoimmuni sistemiche che è del 1%.

La maggiore discrepanza, in termini di prevalenza degli aPL rispetto alla APS, potrebbe essere spiegata con l'ipotesi del "second hit". La formazione degli aPL avviene in soggetti predisposti, tuttavia un secondo evento è necessario affinché compaiano le manifestazioni cliniche correlate (allettamento, chirurgia, gravidanza e puerperio, ecc.).

È noto che differenti condizioni possono influenzare la positività degli aPL (infezioni, malattie neoplastiche, trombosi), in particolare la positività delle IgM aCL. Questo suggerisce un possibile ruolo ambientale sulla produzione di aPL e potrebbe spiegare l'aumentata prevalenza nella popolazione anziana.

Il nostro studio è il primo a suggerire che anche la positività isolata per gli aPL è associata, in modo indipendente dagli altri fattori di rischio, all'ipercolesterolemia.

Diversi studi hanno descritto l'associazione tra APS e i fattori di rischio cardiovascolare, in particolare è stata osservata un'associazione significativa e indipendente tra APS, ipertensione arteriosa e dislipidemia [28-30]. A differenza di questi studi il nostro suggerisce che anche solo la positività per gli aPL, in assenza delle manifestazioni cliniche che ne definirebbero la sindrome, è associata a ipercolesterolemia e segni ecografici di danno d'organo subclinico. Si potrebbe ipotizzare che l'ipercolesterolemia possa agire da primo hit nel determinare il danno endoteliale, favorendo così l'esposizione di autoantigeni (beta2GPI) e la conseguente formazione degli autoanticorpi. Inoltre la reazione antigene-anticorpo, tramite l'attivazione dei linfociti T, potrebbe determinare uno stato proinfiammatorio locale con automantenimento del processo. È noto che la formazione del complesso antigene-anticorpo determina attivazione dei monociti che migrano nell'intima dove si trasformano in macrofagi, i quali accumulano lipidi e formano il core lipidico della placca [16]. La produzione di mediatori proinfiammatori stimola quindi la proliferazione delle

cellule muscolari dell'intima e il deposito di matrice extracellulare che determina l'estensione della placca e la formazione del cappuccio fibroso. Quest'ultimo può rompersi e causare l'esposizione di fattori trombotici, possibili antigeni degli aPL, con rilascio di mediatori dell'infiammazione e protrombotici, che causano continua stenosi del lume vascolare.

Questo suggerisce che gli aPL potrebbero essere implicati nel danno endoteliale e nel processo di aterosclerosi nell'uomo, come dimostrato da studi sperimentali nel topo [18].

Il nostro lavoro inoltre suggerisce che gli aPL possono rappresentare un fattore di rischio indipendente per le malattie CV. Gli aPL sono infatti associati in modo significativo, e indipendente dagli altri FR, con l'ICCAD, soprattutto nelle donne in età fertile e negli uomini anziani, e con la presenza di placche aterosclerotiche, soprattutto nei maschi giovani. L'IMT è risultato in media più elevato nei soggetti positivi, sebbene non in modo significativo. Altri studi hanno già suggerito che nei pazienti affetti da APS vi sia un'associazione con la disfunzione endoteliale e con l'aterosclerosi [31-32]. Tuttavia nessuno studio era stato precedentemente condotto sui soli soggetti con positività isolata degli aPL.

L'associazione con gli eventi CV è risultata significativa esclusivamente per la presenza di arteriopatía periferica nelle donne in età post-menopausale. Tale associazione è significativa anche per gli aSP, il che può portare a ipotizzare che questi ultimi anticorpi possano avere un ruolo nella vasculopatía periferica, e possano, nel caso in cui questo dato venisse riconfermato, rappresentare un marker di malattia.

Il nostro studio infine suggerisce che nei soggetti con Framingham Risk Score > 20 la positività degli aPL raddoppia il rischio di malattia CV.

Potrebbe essere utile uno studio prospettico che preveda una seconda misurazione degli aPL, per conferma della positività, e il dosaggio del LAC. Inoltre si potrebbe procedere con un follow up volto a valutare l'incidenza degli eventi CV nei soggetti con aPL e marker di danno d'organo subclinico, per definire il ruolo predittivo degli aPL.

Nel caso in cui questi dati venissero confermati da studi prospettici, potrebbe essere valutata la necessità di considerare gli aPL come markers di malattia cardiovascolare. Inoltre potrebbe essere presa in considerazione una prevenzione primaria in alcuni gruppi di soggetti con positività isolata per aPL, come i soggetti con Framingham Risk Score medio-alto. Al momento la terapia antiaggregante in prevenzione primaria è discussa. Le linee guida della US Preventive Services Task Force (USPSTF) del 2009 incoraggiano l'utilizzo dell'ASA nei soggetti tra 50 e 69 anni, in presenza di un rischio, di infarto miocardico negli uomini e di stroke nelle donne, maggiore del 10% a 10 anni [33]. Inoltre la terapia antiaggregante è consigliata nei soggetti con aPL positivi solo se associati ad altre malattie autoimmuni (LES), non nel caso di positività isolata [5].

Infine l'associazione significativa tra aPL e arteriopatia periferica nelle donne in età post-menopausale, se confermata da altri studi, potrebbe portare ad ampliare l'iter diagnostico in questi soggetti, includendo anche lo screening per gli aPL, compresi gli aSP, con conseguente follow up degli eventi tromboembolici venosi e prevenzione di tali eventi in caso di fattori predisponenti (allettamento, interventi chirurgici, ortopedici, etc.).

CONCLUSIONI

La prevalenza degli aPL è relativamente elevata e aumenta con l'età. La maggior parte dei soggetti positivi non sviluppa eventi CV, ma presenta un aumentato IMT e ICCAD, oltre a un'aumentata prevalenza di placche aterosclerotiche. Infine la positività di aPL si associa a un'aumentata prevalenza di arteriopatia periferica nelle donne in età post-menopausale.

BIBLIOGRAFIA

1. Tripodi, A. and P.M. Mannucci, *Laboratory investigation of thrombophilia*. Clin Chem, 2001. **47**(9): p. 1597-606.
2. Mackworth-Young, C.G., *Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms*. Clin Exp Immunol, 2004. **136**(3): p. 393-401.
3. Erkan, D. and M.D. Lockshin, *What is antiphospholipid syndrome?* Curr Rheumatol Rep, 2004. **6**(6): p. 451-7.
4. Bertolaccini, M.L., et al., *14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(9): p. 917-30.
5. Lakos, G., et al., *International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(1): p. 1-10.
6. Love, P.E. and S.A. Santoro, *Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance*. Ann Intern Med, 1990. **112**(9): p. 682-98.
7. Cassano, N., et al., *Is there an association between antiphospholipid antibodies and psoriasis?* J Biol Regul Homeost Agents, 2008. **22**(3): p. 207-10.
8. Bowman, Z.S., et al., *Prevalence of antiphospholipid antibodies and risk of subsequent adverse obstetric outcomes in women with prior pregnancy loss*. J Reprod Immunol, 2015. **107**: p. 59-63.
9. McIntyre, J.A., D.R. Wagenknecht, and D.W. Waxman, *Frequency and specificities of antiphospholipid antibodies (aPL) in volunteer blood donors*. Immunobiology, 2003. **207**(1): p. 59-63.
10. Shortell, C.K., et al., *Vascular disease in the antiphospholipid syndrome: a comparison with the patient population with atherosclerosis*. J Vasc Surg, 1992. **15**(1): p. 158-65; discussion 165-6.
11. Comarmond, C. and P. Cacoub, *Antiphospholipid syndrome: from pathogenesis to novel immunomodulatory therapies*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(7): p. 752-7.
12. Vlachoyiannopoulos, P.G. and M. Samarkos, *Peripheral vascular disease in antiphospholipid syndrome*. Thromb Res, 2004. **114**(5-6): p. 509-19.
13. Cervera, R., *Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies*. Thromb Res, 2004. **114**(5-6): p. 501-7.
14. Hernandez Jimenez, V., et al., *[Arteriovenous thrombosis as a first sign of antiphospholipid syndrome in an octogenarian patient]*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2014. **49**(1): p. 43-5.
15. Glueck, C.J., et al., *Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease*. Am J Cardiol, 1999. **83**(10): p. 1490-4, A8.
16. Jara, L.J., G. Medina, and O. Vera-Lastra, *Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2007. **32**(2): p. 172-7.

17. Ames, P.R., et al., *Antibodies against beta2-glycoprotein I complexed with an oxidised lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome*. Clin Dev Immunol, 2006. **13**(1): p. 1-9.
18. George, J., et al., *Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anticardiolipin antibodies*. Lupus, 1997. **6**(9): p. 723-9.
19. Ames, P.R., et al., *Atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome*. Expert Rev Clin Immunol, 2008. **4**(1): p. 53-60.
20. Medina, G., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in primary antiphospholipid syndrome patients*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(4): p. 214-7.
21. Baldassarre, D., et al., *Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(16): p. 1489-99.
22. de Ruijter, W. and J. Gusekloo, *[The guideline 'Cardiovascular risk management' is too simplified for elderly care]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2012. **156**(36): p. A5197.
23. Polak, J.F., et al., *Incident stroke is associated with common carotid artery diameter and not common carotid artery intima-media thickness*. Stroke, 2014. **45**(5): p. 1442-6.
24. Eigenbrodt, M.L., et al., *Common carotid artery wall thickness and external diameter as predictors of prevalent and incident cardiac events in a large population study*. Cardiovasc Ultrasound, 2007. **5**: p. 11.
25. Ames, P.R., et al., *Lymphocyte subpopulations and intima media thickness in primary antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2005. **14**(10): p. 809-13.
26. Ambrosino, P., et al., *Markers of cardiovascular risk in patients with antiphospholipid syndrome: a meta-analysis of literature studies*. Ann Med, 2014. **46**(8): p. 693-702.
27. Gomez-Puerta, J.A. and R. Cervera, *Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 20-5.
28. de Souza, A.W., et al., *Impact of hypertension and hyperhomocysteinemia on arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2007. **16**(10): p. 782-7.
29. Li, R., et al., *[Analysis of risk factors in development of thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome]*. Beijing Da Xue Xue Bao, 2012. **44**(5): p. 788-91.
30. Giron-Gonzalez, J.A., et al., *Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals*. J Rheumatol, 2004. **31**(8): p. 1560-7.
31. Bilora, F., et al., *Are antiphospholipid antibodies an independent risk factor for atherosclerosis?* Clin Appl Thromb Hemost, 2002. **8**(2): p. 103-13.
32. Sacre, K., et al., *Asymptomatic myocardial ischemic disease in antiphospholipid syndrome: a controlled cardiac magnetic resonance imaging study*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(7): p. 2093-100.

33. Kirsten Bibbins-Domingo, et al., *Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *Ann Intern Med*. 2016;**164**(12): p 836-845.