

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

U.O.C. Medicina Generale I

Ospedale Ca' Foncello di Treviso

Direttore: Prof. Carlo Agostini

TESI DI LAUREA:

**VALUTAZIONE CLINICA E RIMODELLAMENTO VASCOLARE
PRECOCE IN UNA COORTE DI PAZIENTI
CON IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE**

Relatore: Prof. Marcello Rattazzi

Correlatrici: Dott.ssa Roberta Buso

Dott.ssa Laura Di Pietra

Laureando: Simone Calza

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
1. PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI ED ATEROSCLEROSI	5
1.1 Definizione ed epidemiologia	5
1.2 Rischio cardiovascolare	7
1.3 Fattori di rischio cardiovascolare	13
1.3.1 Fattori non modificabili	13
1.3.2 Ipertensione Arteriosa	14
1.3.3 Fumo di sigaretta	16
1.3.4 Dislipidemia	17
1.3.5 Diabete Mellito	19
1.3.6 Obesità	20
1.3.7 Sindrome Metabolica	21
1.3.8 Altri fattori di rischio cardiovascolare	22
1.4 Aterosclerosi	24
1.5 Determinazione del danno vascolare preclinico	27
1.5.1 Stiffness Arteriosa	27
1.5.2 Spessore medio-intimale carotideo	31
2. IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE (CVID)	33
2.1 Le Immunodeficienze Primitive	33
2.2 Definizione ed epidemiologia della CVID	34
2.3 Eziopatogenesi	35
2.3.1 Fattori genetici	35
2.3.2 Alterazione dei linfociti B	35
2.3.3 Alterazione dei linfociti T e dell'immunità innata	37
2.4 Manifestazioni cliniche	38
2.4.1 Fenotipi clinici secondo Chapel	38
2.4.2 Infezioni e complicanze polmonari	39
2.4.3 Autoimmunità	40
2.4.4 Malattia granulomatosa	41
2.4.5 Linfoproliferazione benigna	41

2.4.6	<i>Enteropatia</i>	41
2.4.7	<i>Neoplasie</i>	42
2.5	Diagnosi	42
2.6	Trattamento e follow-up	43
3.	MALATTIE CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON CVID	46
3.1	Aterosclerosi ed immunità adattativa: ipotesi patogenetiche	46
SCOPO DELLO STUDIO		51
MATERIALI E METODI		52
1.	Disegno dello studio	52
2.	Selezione dei pazienti	52
3.	Raccolta dei dati	53
4.	Analisi statistica	57
RISULTATI		58
1.	Caratteristiche generali della popolazione con CVID	58
2.	Confronto tra pazienti normopeso e sovrappeso/obesi	64
3.	Confronto tra pazienti normotesi ed ipertesi	68
4.	Confronto tra pazienti dislipidemici e non dislipidemici	72
5.	Confronto tra pazienti con e senza Sindrome Metabolica	76
6.	Confronto tra fenotipo “infection only” e “complicated”	79
7.	Associazione tra danno d’organo, fattori di rischio cardiovascolari classici e fenotipo Chapel	82
DISCUSSIONE		84
CONCLUSIONI		90
BIBLIOGRAFIA		92

RIASSUNTO

Background. L'Aterosclerosi è la principale causa delle patologie cardiovascolari, il gruppo di malattie più diffuse, nonché la prima causa di mortalità nel mondo. Negli ultimi anni stanno aumentando le evidenze del coinvolgimento del sistema immunitario nello sviluppo e nell'evoluzione della placca aterosclerotica, in particolare in conseguenza di processi autoimmuni. L'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) è una malattia immunitaria in cui è presente un deficit di produzione anticorpale a causa di un'alterata funzionalità dei linfociti B. La valutazione dei meccanismi implicati nell'aterosclerosi nel contesto di questa patologia può, quindi, essere utile per un'ulteriore comprensione di questi processi.

Obiettivi dello studio. Caratterizzare la popolazione CVID dal punto di vista cardiovascolare utilizzando indicatori di rimodellamento vascolare precoce. Inoltre, valutare l'impatto dei classici fattori di rischio cardiovascolare e di fattori immunologici sull'insorgenza di danno d'organo clinico e subclinico in questa popolazione.

Materiali e metodi. È stato condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo-prospettico, su 59 pazienti affetti da CVID seguiti presso il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche e dell'Apparato Respiratorio dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Sono stati raccolti i dati anamnestici e biumorali inerenti al profilo cardiovascolare ed immunologico e sono state condotte delle analisi strumentali non invasive con lo scopo di determinare la pressione arteriosa centrale, la stiffness arteriosa e lo spessore medio-intimale dell'arteria carotide comune.

Risultati. La popolazione con CVID studiata ha un'età mediana di 54 anni (range interquartile [RIQ] 42.5 - 61.5) con prevalenza del 64.4% del sesso femminile. Sul piano immunologico, il fenotipo non complicato "infection only" è presente nel 59.3% dei pazienti. L'età media all'esordio dei sintomi è 32.5 anni (RIQ 22 - 43.5) mentre il ritardo diagnostico è di 8.5 anni (RIQ 3 - 16.8). Come atteso, tutti i livelli di immunoglobuline alla diagnosi risultano significativamente ridotti, con successivo incremento in seguito alla supplementazione. Le complicanze

immunologiche sono molteplici (38% allergia, 36% autoimmunità, 30% bronchiectasie, 29% splenomegalia, 22% GLILD, 22% neoplasia), al contrario emerge che le complicanze cardiovascolari sono un numero nettamente inferiore. In particolare, sono stati rilevati il 5.1% di eventi cardiovascolari, di cui solo l'1.7% su base aterosclerotica cerebrale e il restante 3.4% dovuto ad embolia polmonare. In merito al danno d'organo conclamato, si è rilevata una prevalenza del 10.2% di malattia aterosclerotica. Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolare, emerge che il 54.2% dei pazienti presi in esame ha un BMI ≥ 25 kg/m², il 50.8% è affetto da Dislipidemia, il 32.2% da Ipertensione Arteriosa e il 35.6% presenta i criteri diagnostici di Sindrome Metabolica. Nonostante tale prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, i valori di PVW (6.0 m/s; RIQ 5.40 - 6.68) e di IMT medio (0.6 mm; RIQ 0.5 - 0.6) sono risultati nei limiti di norma. Per approfondire il legame tra le caratteristiche immunologiche e cardiovascolari nei pazienti CVID, la popolazione è stata stratificata in base alla presenza o assenza dei classici fattori di rischio (BMI ≥ 25 kg/m², Ipertensione Arteriosa, Dislipidemia, Sdr. Metabolica) e del fenotipo Chapel "infection only" o "complicated". L'analisi ha evidenziato che nei pazienti CVID con fattori di rischio cardiovascolare classici i valori della PVW risultano significativamente più elevati rispetto alla popolazione sana, sebbene sempre entro i limiti di normalità. Al contrario la misurazione della PVW nei differenti fenotipi Chapel e dell'IMT carotideo in tutti i confronti considerati, non evidenzia una differenza significativa. Infine, l'analisi di regressione logistica multivariata, non ha mostrato associazione tra danno d'organo clinico e subclinico, l'età il sesso, i classici fattori di rischio cardiovascolare e il fenotipo Chapel "infection only".

Conclusioni. I risultati ottenuti suggeriscono che, a fronte dell'esposizione dei fattori di rischio tra i pazienti con CVID, questi non sembrerebbero presentare il rimodellamento vascolare che è atteso nella popolazione generale. Sulla base dei dati emersi è possibile ipotizzare che la disregolazione del sistema immunitario in questa categoria di pazienti possa essere implicata nella minor incidenza di Aterosclerosi, ponendo le basi per ulteriori studi sulla relazione tra patologie cardiovascolari e deficit immunologici.

ABSTRACT

Background. Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular disease, the most prevalent group of disorders, as well as the leading cause of mortality in the world. In recent years, evidence of the involvement of the immune system in the development and evolution of atherosclerotic plaque, particularly as a result of autoimmune processes, is increasing. Common Variable Immunodeficiency (CVID) is an immune disease in which there is a deficit in antibody production due to impaired B lymphocyte function. Evaluation of the mechanisms involved in atherosclerosis in the context of this disease may, therefore, be useful for further understanding of these processes.

Aim of the study. To characterize the CVID population from a cardiovascular perspective using indicators of early vascular remodeling. In addition, assess the impact of classic cardiovascular risk factors and immunologic factors on the occurrence of clinical and subclinical organ damage in this population.

Materials and Methods. A retrospective-prospective observational cohort study was conducted on 59 patients with CVID followed at the Regional Center for Immunologic and Respiratory Rare Diseases at Ca' Foncello Hospital in Treviso, Italy. Anamnestic and biohumoral data inherent to the cardiovascular and immunologic profile were collected, and noninvasive instrumental analyses were conducted with the aim of determining central arterial pressure, arterial stiffness, and mid-intimal common carotid artery thickness.

Results. The population with CVID studied has a median age of 54 years (RIQ 42.5 - 61.5) with 64.4% prevalence of female sex. Immunologically, the uncomplicated "infection only" phenotype is present in 59.3% of patients. The mean age at symptom onset is 32.5 years (RIQ 22 - 43.5) while the diagnostic delay is 8.5 years (RIQ 3 - 16.8). As expected, all immunoglobulin levels at diagnosis are significantly reduced, with subsequent increase following supplementation. Immunologic complications are multiple (38% allergy, 36% autoimmunity, 30% bronchiectasis, 29% splenomegaly, 22% GLILD, 22% neoplasm), in contrast it appears that cardiovascular complications are a significantly lower number. Specifically, 5.1% cardiovascular events were detected, of which only 1.7% were

on a cerebral atherosclerotic basis and the remaining 3.4% due to pulmonary embolism. Regarding overt organ damage, a prevalence of 10.2% of atherosclerotic disease was found. Regarding cardiovascular risk factors, it emerged that 54.2% of the patients surveyed had a BMI ≥ 25 kg/m², 50.8% had Dyslipidemia, 32.2% had Arterial Hypertension, and 35.6% had the diagnostic criteria of Metabolic Syndrome. Despite such prevalence of cardiovascular risk factors, PVW (6.0 m/s; RIQ 5.40 - 6.68) and mean IMT (0.6 mm; RIQ 0.5 - 0.6) values were within normal limits. To further investigate the link between immunologic and cardiovascular characteristics in CVID patients, the population was stratified according to the presence or absence of classic risk factors (BMI ≥ 25 kg/m², Hypertension, Dyslipidemia, Metabolic Sdr.) and the Chapel "infection only or "complicated" phenotype. The analysis showed that in CVID patients with classic cardiovascular risk factors, PWV values were significantly higher than in the healthy population, although always within normal limits. In contrast, the measurement of PVW in the different Chapel phenotypes and carotid IMT in all comparisons considered showed no significant difference. Finally, multivariate logistic regression analysis, showed no association between clinical and subclinical organ damage, age sex, classic cardiovascular risk factors and Chapel "infection only" phenotype.

Conclusions. The presented results suggest that in the face of risk factor exposure among patients with CVID, they would not appear to exhibit the vascular remodeling that is expected in the general population. On the basis of the emerging data, it is possible to speculate that dysregulation of the immune system in this category of patients may be implicated in the lower incidence of atherosclerosis, setting the stage for further studies on the relationship between cardiovascular disease and immunological deficiencies.

INTRODUZIONE

1. PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI ED ATEROSCLEROSI

1.1 Definizione ed epidemiologia

Le patologie cardiovascolari sono un gruppo eterogeneo di problematiche a carico del sistema cardiocircolatorio con rilevanti conseguenze sistemiche che mettono a rischio la vita dell'individuo. (Firnhaber JM & Powell CS., 2019; Harrison et al., 2021)

Le principali malattie che fanno parte di questa categoria sono:

- La Sindrome Coronarica Acuta (Acute Coronary Syndrome);
- Le Malattie CerebroVascolari (CerebroVascular Disease);
- L'Arteropatia Obliterante Periferica (Peripheral Artery Disease);

Le patologie cardiovascolari hanno un impatto notevole sulla comunità, rappresentando un grave problema per la Sanità Mondiale, in termini individuali, sociali ed economici.

Le conseguenze cliniche che ne derivano non sono unicamente a livello cardiocircolatorio ma comportano sostanziali cambiamenti nello stile di vita per il paziente. Per esempio, possono causare episodi depressivi, spesso misconosciuti, con un impatto negativo altrettanto importante sulla qualità della vita dell'individuo. (Green et al., 2009)

Inoltre, le malattie cerebrovascolari, quando non determinano l'exitus per il paziente, rappresentano la principale causa di invalidità permanente acquisita, implicando perciò un'importante riduzione della qualità della vita del singolo individuo. (Rugarli C. et al., 2015)

I dati EUROSTAT evidenziano come le patologie cardiovascolari nel 2017 siano state la principale causa di decesso nei Paesi dell'Unione Europea nella fascia di popolazione over 65 anni, dove rappresentano il 37% del totale, a cui seguono le neoplasie maligne (cancer), che rappresentano il 25%, e le patologie respiratorie (respiratory diseases), che rappresentano l'8% (Figura 1). (EUROSTAT, 2023)

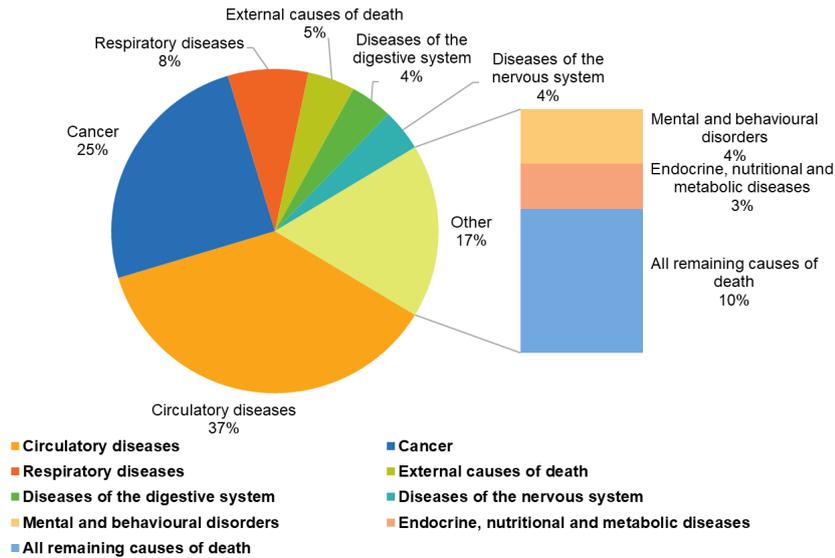


Figura 1. Cause di morte per frequenza (%), Europa, 2017 (EUROSTAT, 2023)

Al controllo, nella popolazione under 65, invece, la causa principale di morte siano le neoplasie, con le frequenze di 32% tra gli uomini e di 48% tra le donne, subito seguita però dalle patologie cardiovascolari, con le frequenze di 24% tra gli uomini e 16% tra le donne; quest'ultima percentuale è significativa se confrontata nella popolazione femminile over 65 anni: la causa di morte per patologie cardiovascolari passa da 16% a 43% (Figura 2). (EUROSTAT, 2023)

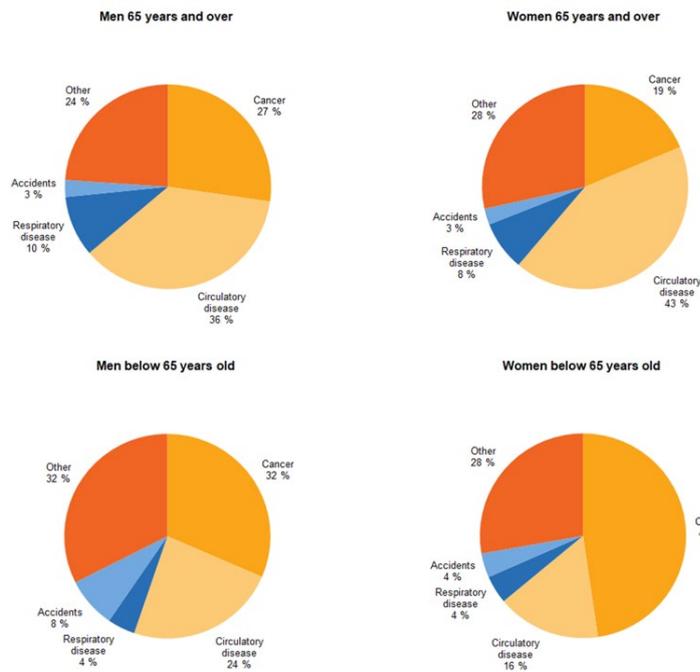


Figura 2. Frequenza delle principali cause di morte divise per gruppi di età e sesso (%), Europa, 2017 (EUROSTAT, 2023)

Sulla base di quanto emerge da un paper pubblicato sul Journal of the American College of Cardiology, sulla base del Global Burden of Disease (GBD) Study 2019 (Roth et al., 2020) la prevalenza delle patologie cardiovascolari è globalmente in aumento; in particolare, si è osservato che dal 1990 al 2019 i casi totali di malattia sono quasi raddoppiati, passando da 271 milioni (intervallo di incertezza [UI] al 95%: 257 - 285 milioni) nel 1990 a 523 milioni (UI al 95%: 497 - 550 milioni) nel 2019, e il numero di decessi è stato costantemente in aumento, passando da 12,1 milioni (UI al 95%: 11.4 - 12.6 milioni) nel 1990 a 18.6 milioni (UI al 95%: 17.1 - 19.7 milioni) nel 2019 (Figura 3).

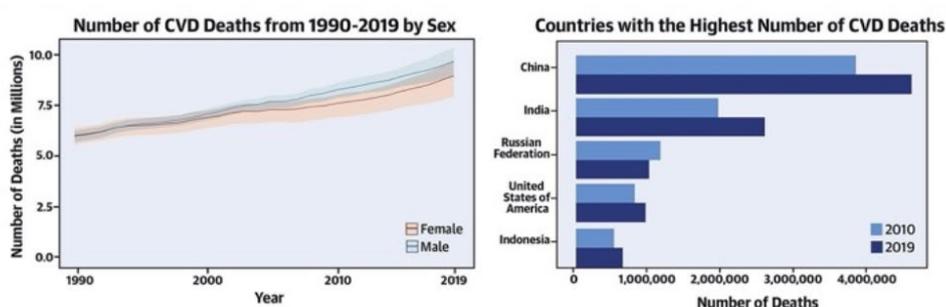


Figura 3. Andamento delle morti per Patologie Cardiovascolari dal 1990 al 2019 nel mondo, divise per sesso (immagine a sinistra). Numero di morti divisi per decennio e per Paese (immagine a destra) (Roth et al., 2020)

La tendenza che si osserva è quella di un continuo aumento, in particolare nei Paesi in via di sviluppo; nei Paesi ad alto reddito, invece, sebbene precedentemente il tasso di malattia standardizzato per età fosse in calo, si è visto nuovamente aumentare. (Roth et al., 2020)

1.2 Rischio cardiovascolare

Per Rischio Cardiovascolare si intende la probabilità di un individuo di andare incontro ad un evento cardiovascolare in un determinato periodo di tempo. Le patologie cardiovascolari hanno un'eziologia multifattoriale, questo vuol dire che sono presenti più fattori di rischio che contribuiscono contemporaneamente al loro sviluppo. Il Framingham Heart Study (D'Agostino et al., 2008a) ha individuato quelle caratteristiche individuali (o collettive) misurabili in soggetti (o popolazioni) esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia e che permettono di identificare gli individui (o i gruppi) che presentano un elevato rischio di andare incontro in un periodo di tempo definito a una patologia cardiovascolare. Ai fattori di rischio

cardiovascolare definiti in questo studio si collega l'elaborazione delle carte del rischio cardiovascolare fatte proprie dalle linee guida sulla prevenzione delle patologie cardiovascolari succedutesi nel tempo. (Visseren et al., 2021)

L'obiettivo di definire i fattori di rischio cardiovascolare è duplice: da un lato sono necessari per poter inquadrare il singolo paziente, stratificandone perciò la sua probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare; dall'altro si pone così la possibilità di definire un approccio terapeutico finalizzato, quando possibile, a ridurre la presenza dei suddetti fattori con l'obiettivo di prevenire la patologia. In base a quest'ultimo aspetto è infatti possibile dividere i fattori di rischio in due grandi categorie: (Ciumărnean et al., 2022; Volpe et al., 2021)

- Fattori non modificabili: sono fattori su cui non è possibile attuare strategie terapeutiche o cambiamenti dello stile di vita per modificare la storia clinica, in quanto intrinsecamente parte dell'individuo.
- Fattori modificabili: sono fattori su cui, invece, è possibile intervenire tramite strategie terapeutiche o cambiamenti dello stile di vita, con la possibilità così di modificare preventivamente la storia della malattia riducendo la probabilità che si verifichi l'evento cardiovascolare.

Sulla base di quanto mostrato, perciò, sono state redatte nel corso degli anni diverse scale di punteggi che hanno proprio questo obiettivo: definire degli standard di valutazione utili ed efficaci per la stratificazione del rischio cardiovascolare per il singolo individuo.

Gli algoritmi più importanti ed utilizzati sono il Framingham Risk Score, (D'Agostino et al., 2008a) il Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) (Conroy et al., 2003) e, in Italia, lo score CUORE. (Giampoli, 2017)

Ad oggi, secondo le linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) (Visseren et al., 2021), è raccomandato l'utilizzo dell'algoritmo internazionale SCORE, aggiornato al 2021 SCORE2, (Tokgozoglul & Torp-Pedersen, 2021a) per la stima del rischio cardiovascolare: la scelta di questo algoritmo è dovuta al fatto che, rispetto agli altri, che sono stati costruiti partendo dalle caratteristiche di popolazioni ben precise, lo SCORE2 è standardizzato ed applicabile all'intera comunità europea; questo perché popolazioni diverse presentano varianti alleliche, stili di vita e comportamentali e condizioni sociosanitari differenti e questi, a loro volta, concorrono a determinare il rischio cardiovascolare. Inoltre, è stato elaborato

anche lo SCORE2-OP che è stato aggiustato per i rischi concorrenti in persone di età superiore o uguale di 70 anni, (Tokgozoglu & Torp-Pedersen, 2021b) in quanto altri modelli di valutazione, se non tengono conto del rischio concorrente di mortalità, particolarmente rilevante per questa fascia d'età, possono sovrastimare il rischio effettivo di malattie cardiovascolari a 10 anni. (Berry et al., 2010; Wolbers et al., 2009)

Rispetto alle precedenti linee guida redatte dalla ESC, gli SCORE2 e SCORE2-OP combinano il rischio di mortalità per eventi cardiovascolari al rischio di sviluppare una morbilità cardiovascolare, ovvero una patologia cardiovascolare non fatale, sempre nell'arco dei 10 anni successivi. Questo permette di fare un inquadramento più completo in merito al carico che ha la patologia cardiovascolare. (Tokgozoglu & Torp-Pedersen, 2021a, 2021b)

La stima del Rischio Vascolare, che può essere condotta in modo opportunistico o in modo sistemico sui pazienti, permette di definire conseguentemente un programma personale per il singolo paziente con l'obiettivo di ridurre i Fattori di Rischio; non è certo che la valutazione del Rischio Cardiovascolare e la correzione dei Fattori di Rischio possano avere un impatto positivo sugli esiti della storia della patologia cardiovascolare, tuttavia danno beneficio inteso come un aumento di vita libera dalla malattia e quindi riduzione del Rischio Cardiovascolare (Ebrahim et al., 2011; Jørgensen et al., 2014; Kennedy et al., 2019; Krogsbøll et al., 2019; Si et al., 2014)

La popolazione target per la stima del rischio cardiovascolare è la popolazione apparentemente sana, valutando età, sesso, abitudine al fumo (anche solo una sigaretta al giorno), valore della pressione sistolica e colesterolo-non-HDL, valore che si ottiene sottraendo il colesterolo-HDL dal colesterolo totale. Si usa il colesterolo non HDL perché identifica meglio la lipoproteina B che è la proteina ricca di colesterolo LDL che depositandosi nelle arterie ne determina maggiormente il danno. Considerazioni specifiche sono state elaborate per coloro che hanno già avuto un evento cardiovascolare o sono affetti da altre patologie. (Visseren et al., 2021)

Secondo aspetto da tenere presente, e già accennato precedentemente, è il fatto che per una corretta valutazione è necessario identificare il tipo di popolazione di cui fa parte il paziente su cui viene fatta la stima: SCORE2 e SCORE2-OP sono stati

calibrati su quattro gruppi di Paesi, categorizzandoli in base ad un rischio basso, moderato, alto o molto alto, nel seguente modo (figura 4):

- Paesi a rischio basso: Belgio, Danimarca, Francia, Israele, Lussemburgo, Norvegia, Spagna, Svizzera, Paesi Bassi e Regno Unito;
- Paesi a rischio moderato: Austria, Cipro, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portogallo, San Marino, Slovenia e Svezia;
- Paesi a rischio alto: Albania, Bosnia-Erzegovina, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Kazakistan, Polonia, Slovacchia e Turchia;
- Paesi a rischio molto alto: Algeria, Armenia, Azerbaigian, Bielorussia, Bulgaria, Egitto, Georgia, Kirghizistan, Lettonia, Libano, Libia, Lituania, Montenegro, Marocco, Repubblica di Moldova, Romania, Federazione Russa, Serbia, Siria, Ex Repubblica Jugoslava (Macedonia), Tunisia, Ucraina e Uzbekistan.

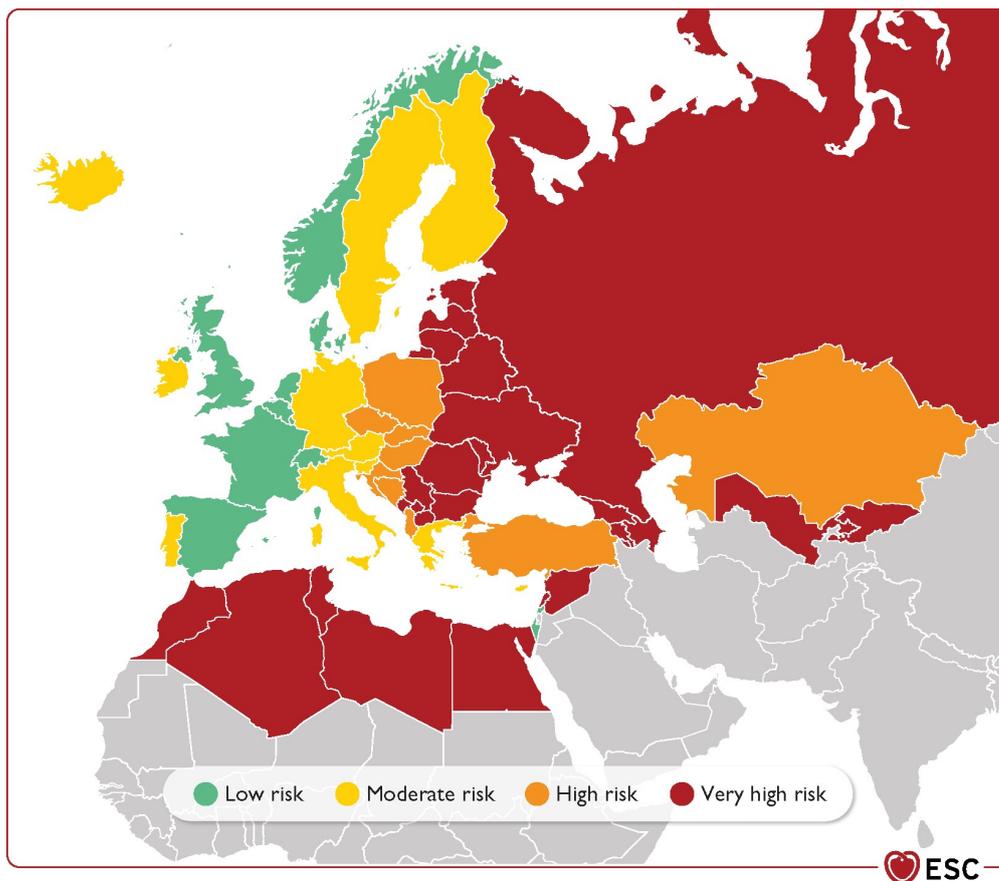


Figura 4. Regioni a rischio basate sui tassi di mortalità cardiovascolare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. (Visseren et al., 2021)

Dopo aver identificato il cluster di Paesi si utilizza la tabella corrispondente: sono quattro, una per ogni ognuno; di seguito viene riportata quella valida per l'Italia, facente parte del cluster di Paesi a rischio moderato (Figura 5).

La lettura della stessa deve essere così svolta:

- si identifica il sesso: macrocolonna di sinistra per l'individuo femminile, macrocolonna di destra per l'individuo maschile;
- all'interno di ogni macrocolonna si sceglie la microcolonna che identifica lo stato di fumatore: microcolonna di sinistra per l'individuo non fumatore, microcolonna di destra per l'individuo fumatore;
- si passa poi a identificare la riga corrispondente alla fascia d'età dell'individuo: 40-44, 45-49, 50-54, ecc.
- infine, si prendono in considerazione i valori pressori corrispondenti, a sinistra, e i valori di colesterolo non-HDL corrispondenti, in alto: l'intersezione dei rispettivi valori determina la percentuale di rischio cardiovascolare per il paziente; il colore della celletta, verde, arancio o rosso, corrisponde rispettivamente ad un rischio basso-moderato, alto o molto alto, in base alla fascia d'età corrispondente, per un evento di natura cardiovascolare nei successivi 10 anni (legenda colore, Figura 5).

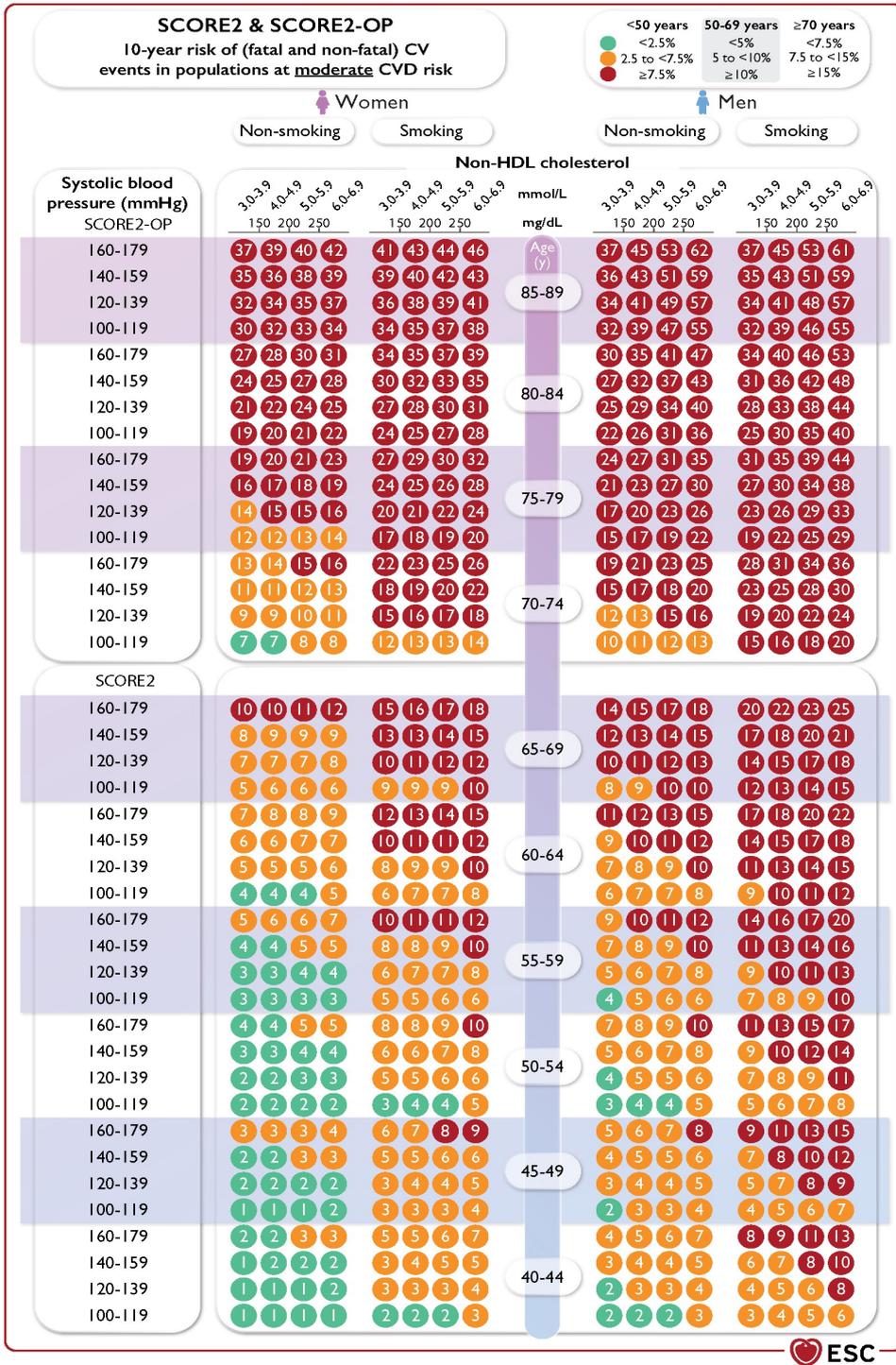


Figura 5. Grafico di rischio SCORE2 & SCORE2-OP per le malattie cardiovascolari fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus) per Paesi a rischio moderato (Visseren et al., 2021)

Come scritto all'inizio del paragrafo, l'obiettivo è definire il rischio cardiovascolare del paziente e conseguentemente il tipo di terapia e l'intensità corrispettiva di trattamento: tanto maggiore è il rischio tanto più intenso dovrebbe essere il trattamento. (Visseren et al., 2021)

1.3 Fattori di rischio cardiovascolare

Per mettere in atto la strategia terapeutica migliore, è necessario conoscere tutti i fattori che concorrono alla determinazione del rischio cardiovascolare, in quanto ognuno di questi svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'Aterosclerosi e, se e quando è possibile correggerlo, può portare beneficio alla salute del paziente.

1.3.1 Fattori non modificabili

Da quanto scritto finora emerge l'importante ruolo che ogni fattore ha nel determinare il rischio cardiovascolare.

I fattori analizzati fino a questo punto sono definiti modificabili in virtù del fatto che è possibile intervenire con provvedimenti terapeutici adeguati. Quelli che seguono sono invece condizioni su cui non è possibile intervenire in quanto essere fattori intrinseci ed immutabili nel singolo individuo, eccezione fatta per il sesso per cui è importante tenere conto del concetto di identità di genere e sulla quale la comunità scientifica riconosce la complessità della relazione tra questo, la salute cardiovascolare e quella psicologica. (Visseren et al., 2021)

Età e sesso

L'età è, indubbiamente, il fattore di rischio cardiovascolare principale. Le donne al di sotto dei 50 anni e gli uomini al di sotto dei 40 anni presentano, quasi invariabilmente senza considerare altri fattori, un basso rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni. Il rischio poi cambia col progredire dell'età nei due sessi: tra i 55 e i 75 anni nelle donne e tra i 40 e i 65 anni negli uomini il rischio a 10 anni varia intorno alle soglie di intervento comunemente utilizzate e già citate (vedi paragrafo 1.2.2. SCORE2 & SCORE2-OP e stima del rischio cardiovascolare); gli uomini di età superiore ai 65 anni e le donne di età superiore ai 75 anni presentano quasi sempre un rischio elevato di evento cardiovascolare a 10 anni. (Visseren et al., 2021)

Confrontando i range di età si nota come siano diversi tra i due sessi, in particolare che per la popolazione di sesso femminile la linea temporale è spostata di dieci anni in avanti rispetto a quella maschile: questo è probabilmente dovuto al diverso profilo ormonale nei due sessi. Tuttavia, i dati clinici al momento non danno ancora

una risposta esaustiva sulle differenze tra i generi a causa della diversa rappresentanza che hanno avuto nella ricerca scientifica, in quanto fortemente orientata verso il sesso maschile. (Colafella & Denton, 2018; Garcia et al., 2016)

Storia familiare

L'anamnesi familiare di patologia cardiovascolare prematura è importante, quanto semplice, indicatore del rischio, in quanto riflette l'interazione tra la genetica individuale e l'ambiente.

In alcuni studi sono stati valutati gli effetti sugli eventi cardiovascolari della genetica e della storia familiare e quest'ultima è rimasta significativamente associata alle patologie cardiovascolari dopo l'aggiustamento per i punteggi genetici. (Ripatti et al., 2010; Tikkanen et al., 2013)

Etnia

Sebbene non ci siano ancora molti studi che possano dare una spiegazione in merito alla diversità di rischio nelle diverse etnie, i dati più rilevanti emergono dai risultati del QRISK3 elaborato nel Regno Unito e da cui si è stimato un fattore di correzione, da moltiplicare al rischio cardiovascolare calcolato, in base all'etnia del paziente. Di seguito i diversi fattori di correzione in base all'etnia: (Hippisley-Cox et al., 2017; Visseren et al., 2021)

- Asia meridionale: per 1.3 per gli Indiani e i Bangladesi; per 1.7 per i Pakistani;
- Altri asiatici: per 1.1;
- Caraibi neri: moltiplicare il rischio per 0.85.
- Africani neri e cinesi: moltiplicare il rischio per 0.7.

Genetica

L'eziologia delle patologie cardiovascolari ha una componente genetica, tuttavia l'analisi genetica non è utilizzata nella valutazione del rischio cardiovascolare. Infatti, manca il consenso su quali geni e quali polimorfismi a singolo nucleotide corrispondenti si debbano includere e su come utilizzare e costruire i punteggi di rischio. (Visseren et al., 2021)

1.3.2 Ipertensione Arteriosa

L'Ipertensione Arteriosa (IPA) viene definita dalle ultime linee guida della ESC come un aumento della Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) e/o Diastolica (PAD) rispetto al limite di normalità della popolazione sana; rappresenta il più importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari e costituisce la prima causa di eventi fatali al mondo. (Visseren et al., 2021)

Il flusso sanguigno all'interno del comparto vascolare, attraverso il suo regime emodinamico, determina modificazioni a carico dell'endotelio. In particolar modo, l'aumento dell'attrito e/o la presenza di flussi non laminari innescano risposte fisiopatologiche da parte delle cellule endoteliali, coinvolgenti anche il mediatore NO, (Tousoulis et al., 2012) che concorrono allo sviluppo aterosclerotico. (Damiani E., 2019)

Per poter definire quale sia questo limite è necessario definire le condizioni e l'ambiente in cui la pressione del paziente viene rilevata, poiché queste concorrono a modificarla. Nella tabella di seguito presentata sono riassunti i cut-off per la diagnosi e le condizioni di rilevamento pressorio che vengono attuate (Tabella I). (Visseren et al., 2021)

Tabella I. Definizione dell'Ipertensione in base alla Pressione Arteriosa misurata con diverse modalità di rilevamento (Visseren et al., 2021)

CATEGORIA	Pressione Arteriosa Sistolica [mmHg]	Pressione Arteriosa Diastolica [mmHg]
Pressione arteriosa clinica	≥ 140	≥ 90
Pressione arteriosa domiciliare	≥ 135	≥ 85
Monitoraggio pressorio delle 24 ore		
Pressione arteriosa media delle 24 ore	≥ 130	≥ 80
Pressione arteriosa media diurna	≥ 135	≥ 85
Pressione arteriosa media notturna	≥ 120	≥ 70

Tuttavia, la modalità di misurazione della pressione arteriosa usata negli studi multicentrici è stata quella effettuata in studio medico e, pertanto, rappresenta il metodo di riferimento per la classificazione.

Convenzionalmente, secondo le linee guida, la Pressione Arteriosa si classifica nelle categorie riassunte nella Tabella II. (Visseren et al., 2021)

Il trattamento dell'Ipertensione si basa sul miglioramento dello stile di vita, incentrato sulla dieta e sull'attività fisica, combinato, se necessario, ad una terapia di tipo farmacologico in base alle caratteristiche cliniche, rischio cardiovascolare, obiettivi terapeutici e preferenze del paziente. (Visseren et al., 2021)

Tabella II. Classificazione dell'Ipertensione in base alla Pressione Arteriosa misurata in studio medico (Visseren et al., 2021)

CLASSIFICAZIONE	Pressione Arteriosa Sistolica [mmHg]	Pressione Arteriosa Diastolica [mmHg]
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120 - 129	80 - 84
Normale-alta	130 - 139	85 - 89
Ipertensione di Grado I	140 - 159	90 - 99
Ipertensione di Grado II	160 - 179	100 - 109
Ipertensione di Grado III	≥ 180	≥ 110
Ipertensione Sistolica Isolata	≥ 140	< 90

1.3.3 Fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta rappresenta il secondo più importante fattore di rischio cardiovascolare in tutto il mondo, considerando per gli anni di vita aggiustati per la disabilità. (Stanaway et al., 2018) Non è da considerare unicamente il fumo attivo nello sviluppo delle patologie cardiovascolari, ma anche l'esposizione a quello passivo. (Lv et al., 2015)

I meccanismi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo aterosclerotico sono diversi: (Damiani E., 2019; Messner & Bernhard, 2014)

- Alterazioni dei processi ossido-riduttivi fisiologici a favore di quelli ossidativi;
- Alterazioni organiche e funzionali a carico dell'endotelio e dei processi di regolazione vasale;
- Disregolazione della risposta infiammatoria sistemica con aumento dei livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie, quali IL-6 e TNF- α , ed aumentata diapedesi leucocitaria;
- Alterazione della funzione piastrinica con promozione dell'attivazione cellulare.

Infatti, il paziente fumatore ha il 50% di probabilità di morire a causa del fumo con un'aspettativa di vita di circa 10 anni in meno rispetto alla popolazione non fumatrice, (Doll et al., 2004) inoltre il rischio di patologie cardiovascolari nella popolazione fumatrice di età inferiore ai 50 anni è pari a cinque volte quello della popolazione corrispettiva non fumatrice. (Prescott et al., 1998)

Alla luce di quanto emerge, la cessazione del fumo di sigaretta è, potenzialmente, la più efficace tra le misure preventive, determinando rilevanti riduzioni degli Infarti Miocardici ripetuti o dei decessi. (Anthonisen et al., 2005; Critchley & Capewell, 2003) Il guadagno nell'arco della vita in anni liberi da patologie cardiovascolari è sostanziale in tutte le fasce d'età e i benefici sono ovviamente ancora più consistenti tenendo conto di tutte le complicanze mediche legate al fumo. (Visseren et al., 2021)

1.3.4 Dislipidemia

Le Dislipidemie consistono nell'aumento del colesterolo plasmatico, dei trigliceridi, o di entrambi, associate o meno ad una riduzione dei livelli di HDL.

Per valutare il metabolismo lipidico di un paziente si considerano il colesterolo e i trigliceridi, costituenti delle lipoproteine circolanti insieme alle apolipoproteine; le principali categorie valutate all'esame emato-chimico del sangue nella routine clinica sono: i trigliceridi, il colesterolo totale, il colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (High Density Lipoproteins, HDL) ed il colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoproteins, LDL). Il valore di quest'ultimo può essere misurato direttamente dal laboratorio di analisi o, come comunemente accade, calcolato con la formula di Friedewald:

- $LDL = \text{Colesterolo totale} - HDL - (0.45 \times \text{trigliceridi})$ [unità di misura: mmol/L]
- $LDL = \text{Colesterolo totale} - HDL - (0.2 \times \text{trigliceridi})$ [unità di misura: mg/dL]

Il calcolo è valido solo se la concentrazione di trigliceridi circolanti è inferiore a 4.5 mmol/L (400 mg/dL); inoltre non è preciso quando i valori di LDL sono inferiori a 1.3 mmol/L (50 mg/dL). (Visseren et al., 2021)

Il ruolo chiave dei lipidi circolanti nel sangue, in particolare delle LDL, nello sviluppo di patologie cardiovascolari è ormai assodato da numerosi studi: (Ference et al., 2017) queste molecole, infatti, nel circolo sanguigno attraversano l'endotelio

secondo gradiente di concentrazione o per transitosi accumulandosi all'interno della parete vasale dando inizio al processo fisiopatologico che determina l'Aterosclerosi. (Damiani E., 2019)

La riduzione assoluta dei livelli circolanti di LDL correla con una riduzione relativa del rischio cardiovascolare per il paziente, in particolare (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 2010) per un paziente a rischio alto o molto alto dove anche una minima riduzione dei livelli può essere benefica; complessivamente si è osservato che ogni decremento di almeno 1.0 mmol/L (38.6mg/dL) corrispondere ad una riduzione fino al 25% di mortalità per patologie cardiovascolari. (Mihaylova et al., 2012)

Il trattamento dell'Ipercolesterolemia consiste in modifiche della dieta e dello stile di vita combinate a terapie farmacologiche.

L'obiettivo finale di trattamento delle LDL è il raggiungimento di valori minori di 1.4 mmol/L (55 mg/dL) nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato o con storia personale positiva per patologia cardiovascolare.

In merito alla popolazione di età superiore o uguale ai 70 anni, l'obiettivo convenzionale è di valori di LDL inferiori a 2.6 mmol/L (100 mg/dL); è necessario inquadrare complessivamente ogni paziente ed il suo rischio, data la fragilità, il carico di terapie e le prove non sufficienti in merito ai target terapeutici nella popolazione anziana. (Visseren et al., 2021)

Nella Figura 6 sono sintetizzati gli obiettivi terapeutici in base alla fascia di rischio cardiovascolare.

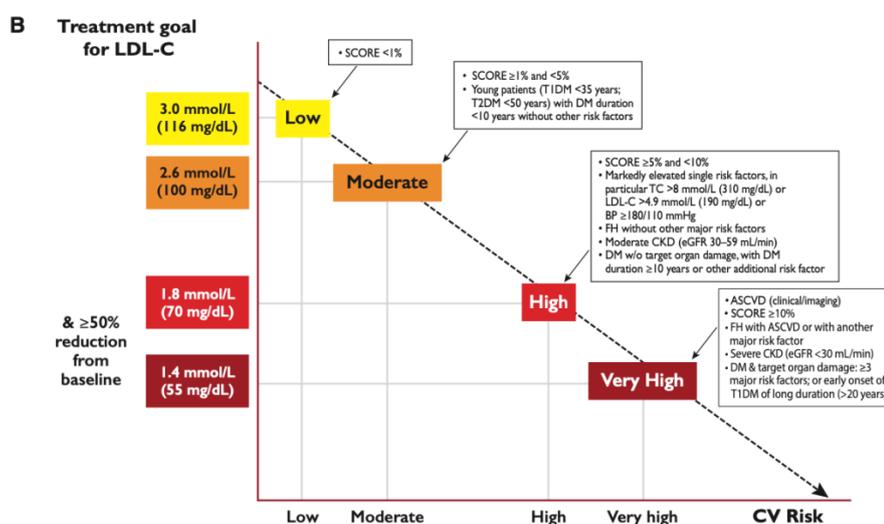


Figura 6. Obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL nelle diverse categorie di rischio cardiovascolare (Mach et al., 2020)

In merito a livelli elevati di trigliceridi, anche questi sembrano essere indicativi di un aumentato rischio cardiovascolare, indipendentemente dai valori di colesterolo; tuttavia, ad oggi, non si sono posti obiettivi di trattamento, anche se si ritiene che valori inferiori a 1.7 mmol/L (150 mg/dL) indichino un minor rischio cardiovascolare. (Sarwar et al., 2007; Visseren et al., 2021)

1.3.5 Diabete Mellito

I pazienti affetti da Diabete Mellito (DM), sia tipo I che tipo II, e quelli che si trovano in una condizione di prediabete presentano un rischio cardiovascolare aumentato di circa due volte rispetto alla popolazione di riferimento. (Sarwar et al., 2010)

Questo è dovuto a adattamenti fisiopatologici indotti sia dall'iperglicemia, che determina, mediante glicazione delle proteine di membrana endoteliali, alterazioni a livello della parete vasale favorendo l'Aterosclerosi, sia dall'assenza di insulina, tipica del Diabete Mellito di tipo 1, con alterazioni del metabolismo lipidico. (Damiani E., 2019)

Inoltre, l'iperglicemia è una condizione che determina un aggravamento complessivo dell'individuo con danno multiorgano, in particolare a livello renale, con un notevole peggioramento del quadro cardiovascolare.

Nel trattamento del Diabete Mellito è fondamentale il cambiamento intensivo dello stile di vita; in particolare si è osservato che dieta ipocalorica associata ad una perdita di peso di circa 10 kg porta alla remissione della forma di tipo 2 in circa il 46% dei casi a 1 anno e nel 36% dei casi a 2 anni. (Lean et al., 2019) Se si considera che lo svolgimento di esercizi aerobici e di resistenza da soli sono efficaci nel prevenire la progressione del Diabete Mellito di tipo 2 e nel controllo della glicemia, l'intervento complessivo sullo stile di vita riduce sia i rischi microvascolari che macrovascolari incidendo in modo significativo sulla mortalità a lungo termine. (Gong et al., 2019)

In questa categoria di pazienti è particolarmente importante, inoltre, il raggiungimento degli obiettivi terapeutici di pressione arteriosa e di colesterolo, oltre che un adeguato controllo glicemico.

I più recenti studi sperimentali hanno evidenziato che l'utilizzo di farmaci, quali gli Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gli Agonisti del recettore del glucagone peptide-1 (GLP1RA) riduce il rischio cardiovascolare indipendentemente dai livelli basali di emoglobina glicata A1c (HbA1c) e dal fatto che i pazienti assumano o meno metformina. (Visseren et al., 2021)

La gestione intensiva del trattamento ipoglicemizzante è attualmente motivo di dibattito, poiché, se da un lato sembra il trattamento intensivo sembri prevenire gli eventi coronarici non fatali, dall'altro sembra non avere alcun effetto benefico nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari che anzi, sembrano aumentare la mortalità complessiva, soprattutto nei pazienti diabetici anziani, con diabete di lunga data, o con patologia cardiovascolare conclamata (ACCORD Study Group, 2010; Dormandy et al., 2005; Kelly et al., 2009)

1.3.6 *Obesità*

Prendendo in esame un individuo, quando se ne valuta il peso-forma nella pratica clinica si utilizza l'Indice di Massa Corporea (Body Mass Index, BMI) che viene espresso come il rapporto tra la massa corporea, espressa in Kg, e l'altezza, espressa in metri, al quadrato [m²].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) stabilisce i criteri per definire l'Obesità ed una classificazione in base ai valori di BMI riassunti nella tabella successiva (Tabella III). (Yumuk et al., 2015)

Tabella III. Classificazione dell'Obesità in base ai valori di BMI (Sun et al., 2019)

Categoria	BMI [Kg/m²]
Sottopeso	< 18.5
Peso forma	18.5 – 24.9
Stato di pre-obesità	25.0 – 29.9
Obesità, grado I	30.0 – 34.9
Obesità, grado II	35.0 – 39.9
Obesità, grado III	≥ 40

Quello che complessivamente emerge dagli studi osservazionali è che la mortalità per tutte le cause sia minima nelle popolazioni apparentemente sane quando è

presente un BMI compreso tra i valori di 20 e 25 kg/m²; (Sun et al., 2019) inoltre una meta-analisi ha concluso che sia il BMI che la circonferenza vita siano associati in modo continuo ed evidente con lo sviluppo di Ipertensione, Dislipidemia, Insulino-Resistenza, Albuminuria e conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), favorendo uno stato di infiammazione sistemica e protrombotico; complessivamente concorrendo in maniera significativa all'insorgenza di Diabete Mellito tipo 2 e patologie cardiovascolari aterosclerotiche. (Emerging Risk Factors Collaboration, 2011) Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, il grasso corporeo che viene immagazzinato nei depositi viscerali e in altri depositi ectopici comporta un maggiore rischio rispetto al grasso sottocutaneo. (Visseren et al., 2021)

Per questo motivo comunemente si utilizza la misurazione della circonferenza vita per stimare i livelli di grasso globale ed addominale; il target raccomandato è quello di:

- ≤ 94 cm nella popolazione maschile;
- ≤ 80 cm nella popolazione femminile.

Inoltre, è necessario intervenire con la riduzione del peso corporeo con modifiche dello stile di vita, comprendenti dieta sana ed esercizio fisico, quando il valore di circonferenza vita è:

- ≥ 102 cm nell'individuo di sesso maschile;
- ≥ 88 cm nell'individuo di sesso femminile. (Visseren et al., 2021)

Infine, c'è evidenza del fatto che il mantenimento di perdita di peso del 5-10% rispetto al basale ha effetti positivi sia sui diversi fattori di rischio citati e correlati all'Obesità, (Wing et al., 2016; Zomer et al., 2016) sia sulla mortalità prematura per tutte le cause. (Ma et al., 2017)

1.3.7 Sindrome Metabolica

La Sindrome Metabolica è una condizione patologica definita dalla compresenza di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui l'Ipertensione arteriosa, la Dislipidemia, l'Obesità viscerale e l'iperglicemia a digiuno. (Huang, 2009)

Nello specifico è individuata dalla presenza di almeno tre dei seguenti criteri: (Alberti et al., 2009)

- Circonferenza addominale ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne;

- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl;
- Colesterolo HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne o paziente in terapia con ipolipemizzanti;
- Pressione Arteriosa Sistolica ≥ 130 mmHg e/o Diastolica ≥ 85 mmHg o paziente in terapia con antipertensivi;
- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o pazienti in terapia con ipoglicemizzanti.

L'importanza di identificare i pazienti con Sindrome Metabolica è da ricondurre al fatto che essi presentano un rischio doppio di sviluppare patologie cardiovascolari ed una mortalità pari ad una volta e mezza, rispetto alla popolazione non affetta. (S. Zambon et al., 2021)

I meccanismi fisiopatologici che la Sindrome Metabolica determina sono da ricondurre alle stesse condizioni che la definiscono, ovvero Iperensione, Ipercolesterolemia, Iperglicemia con conseguente disfunzione endoteliale. (Huang, 2009) Quello su odiernamente ancora si dibatte è se l'aumentato rischio cardiovascolare sia dovuto o meno all'azione sinergica dei singoli componenti della Sindrome Metabolica. (S. Zambon et al., 2021)

1.3.8 Altri fattori di rischio cardiovascolare

Quelle analizzate finora sono le principali condizioni, modificabili, che concorrono a definire il rischio cardiovascolare ed a determinare lo sviluppo di Aterosclerosi. Tuttavia, sono molti altri i fattori che sono coinvolti nell'ambito della salute cardiovascolare; di seguito ne sono presentati brevemente alcuni.

Sedentarietà

L'attività fisica riduce il rischio di molti esiti negativi per la salute e i fattori di rischio in tutte le età e in entrambi i sessi.

Per questo la sedentarietà, ovvero una condizione di quotidiana inattività fisica, è associata ad un maggior rischio di andare incontro a malattie croniche, primo fra tutti il Diabete Mellito tipo 2, e ad un aumento di mortalità.

Per la popolazione adulta un'attività fisica di intensità leggera, anche solamente di 15 minuti al giorno, può produrre benefici; l'attività fisica da svolgere può essere sia di tipo aerobico che di resistenza. (Visseren et al., 2021)

Alimentazione

Le abitudini alimentari hanno un impatto non trascurabile sul rischio cardiovascolare, soprattutto attraverso i fattori di rischio precedentemente citati, in quanto influenzano i livelli di lipidi ed i valori di pressione arteriosa, peso corporeo e glicemia. (Eilat-Adar et al., 2013)

Sulla base di numerosi studi le linee guida della ESC (Visseren et al., 2021) raccomandano di seguire come modello alimentare la dieta mediterranea, che prevede un'importante assunzione di frutta, verdura, legumi, prodotti integrali, pesce e olio d'oliva, combinati ad un consumo moderato di alcol (inferiore ai 100 gr puri settimanali) ed un basso consumo di carne rossa, prodotti caseari e acidi grassi saturi. Si è osservato, infatti, che l'aderenza alla dieta mediterranea è associata a una riduzione del 10% dell'incidenza o della mortalità per eventi cardiovascolari ed a una riduzione dell'8% della mortalità per tutte le cause. (Sofi et al., 2010)

Esposizione ambientale

Tra i determinanti del rischio cardiovascolare sono considerati anche l'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo e i livelli di rumore superiori alla soglia.

Gli effetti a breve termine sulla mortalità sono principalmente legati all'esposizione al particolato atmosferico (Particulate Matter, PM), al biossido di azoto e all'ozono; quelli a lungo termine principalmente al particolato atmosferico composto da particelle di diametro inferiore a 2.5 μm (PM_{2.5}).

Quello che emerge dagli studi condotti è che la riduzione del PM_{2.5} sia associata a miglioramenti dell'infiammazione, della trombosi e dello stress ossidativo, nonché ad una diminuzione della morte per cardiopatia ischemica. (Visseren et al., 2021)

Fattori psicosociali

Lo stress psicosociale è definito dalla presenza di sintomi di stress, ovvero sintomi di disturbi mentali, e/o di fattori di stress quali la solitudine e gli eventi critici della vita dell'individuo.

Lo stress psicosociale è associato, con un modello dose-risposta, allo sviluppo e alla progressione delle patologie cardiovascolari, per questo diverse linee guida

raccomandano di sottoporre i pazienti a screening per lo stress psicologico. (Visseren et al., 2021)

Determinanti socioeconomici

Una scarsa condizione socioeconomica e la presenza di stress lavorativo sono associati, nella popolazione indipendentemente dal sesso, allo sviluppo di patologie cardiovascolari; l'associazione più forte è stata trovata tra un reddito basso e la mortalità aumentata, con un RR di 1.76 (intervallo di confidenza al 95% 1.45-2.14). (Visseren et al., 2021)

Fragilità

La fragilità è definita come uno stato multidimensionale, che è indipendente dall'età e dalla multi-morbilità, che rende un individuo più vulnerabile all'effetto di fattori stressanti; costituisce anch'essa un fattore di rischio cardiovascolare, aumentando la morbilità e mortalità sia cardiovascolare che non cardiovascolare.

Non è da considerarsi un analogo dell'invecchiamento, ma è importante valutarla, indipendentemente dalla sua età, quando il paziente è a rischio di invecchiamento accelerato.

L'importanza di questo stato riguarda anche la possibilità di influenzare il trattamento e, conseguentemente, delineare un piano di cura individualizzato con priorità predefinite (Afilalo et al., 2014; Singh et al., 2014; Visseren et al., 2021)

1.4 Aterosclerosi

L'Aterosclerosi è una malattia che fa parte del gruppo delle arteriosclerosi, ovvero un insieme di patologie a carico del vaso arterioso che determinano sclerosi e perciò irrigidimento della parete vasale. Nello specifico, l'Aterosclerosi è l'esito sclerotico di una precedente lesione, definita ateroma, presente nella parete dell'arteria. (Damiani E., 2019)

L'Aterosclerosi è una patologia infiammatoria cronica ad eziologia multifattoriale, dovuta a numerosi fattori concomitanti. (Rognoni et al., 2015)

La lesione patognomica che caratterizza la malattia è la placca aterosclerotica che è l'esito di un processo evolutivo con importanti conseguenze cliniche dal punto di vista cardiovascolare. (Damiani E., 2019)

Fondamentale nella patogenesi della placca è l'accumulo di lipidi nella tonaca intima della parete arteriosa; le LDL, infatti nel portarsi a livello subendoteliale, vengono variabilmente ossidate (oxidized LDL, oxLDL) in seguito ai processi cellulari locali venendo in seguito internalizzate dalle cellule del sistema immunitario. (Sage et al., 2019)

I diversi fattori di rischio, come sono stati analizzati, determinano, in sinergia, danno al livello endoteliale, primo step del processo patogenetico, e una conseguente reazione infiammatoria-immunitaria: i leucociti, in particolare monociti e linfociti T, tramite proteine l'interazione delle proteine LFA-1/ICAM-1, aderiscono all'intima e tramite diapedesi passano nello spazio subendoteliale. Qui i monociti, differenziandosi in macrofagi, fagocitano le oxLDL con un meccanismo non saturabile, mediato da Recettori Scavenger, diventando cellule schiume, così definite a causa del loro aspetto caratteristico all'esame istologico. Sempre nel preparato anatomico-istologico è osservabile questa prima lesione che si determina con l'accumulo di cellule schiume nel subendotelio: la stria lipidica. (Damiani E., 2019) Se quest'ultima non rappresenta un elemento clinico significativo, il continuum di danno a carico dell'endotelio ed il quadro infiammatorio cronico locale, che si autoalimenta a causa della produzione da parte dei leucociti di citochine, quali TNF, INF- γ , PDGF, IL-6, FGF e TGF α , determinano un perpetuarsi dell'accumulo di cellule infiammatorie, in primis monociti e linfociti, che continuano la fagocitosi di LDL e la trasformazione in cellule schiumose nello spazio subendoteliale con lo sviluppo conseguente dell'ateroma, il quale, a sua volta, è responsabile dell'ispessimento della tonaca intima arteriosa. (Chatzizisis et al., 2007; Rognoni et al., 2015)

Le recenti evidenze hanno dimostrato che il processo evolutivo alla base della placca aterosclerotica sia la reazione infiammatoria che localmente si instaura.

Infatti, la cronicità del quadro determina ulteriori modifiche fisiopatologiche: le cellule muscolari lisce presenti nella tonaca media del vaso, vengono richiamate dall'azione delle citochine a livello dell'ateroma e qui, sempre stimulate dal microambiente infiammatorio si transdifferenziano in miofibroblasti. Questo particolare tipo di cellula deriva appunto da una cellula muscolare liscia che acquisisce un fenotipo, definito sintetico, analogo a quello dei fibroblasti; ne risulta,

conseguentemente, una produzione di materiale collagenico che si accumula determinando la sclerotizzazione dell'ateroma.

La placca fibro-adiposa che ne deriva si espande ulteriormente protrudendo nel lume vasale. (Chatzizisis et al., 2007; Damiani E., 2019)

La placca aterosclerotica è, a questo punto, matura ed è caratterizzata dalla presenza di un core necrotico al suo interno derivante dalla morte delle cellule schiumose e dalla liberazione conseguente dei lipidi; inoltre, i miofibroblasti tendono a disporsi tra il core necrotico ed il lume del vaso determinando il cappuccio fibroso, che ha un importante risvolto patologico-clinico, mentre linfociti e cellule schiumose si raccolgono lateralmente nelle spalle della placca. (Damiani E., 2019)

La placca non è una lesione statica ma è in continua evoluzione.

Infatti, le conseguenze fisiopatologiche e cliniche derivano dalla progressione e modificazioni a cui la placca va incontro.

In primis la crescita continua che fa protrudere la placca nel lume del vaso determina la progressiva riduzione dello stesso con importanti effetti emodinamici a monte del restringimento.

L'importanza del cappuccio fibroso, accennata in precedenza, risiede nel fatto che alternazioni a carico di questo possono favorire processi ulcerativi e trombotici che hanno importanti implicazioni cliniche: un cappuccio fibroso ben sviluppato determina una maggior stabilità della placca ed un minor rischio di ulcerazione e conseguente formazione di un trombo.

Nel lungo tempo l'alterazione strutturale del vaso che ne consegue a causa dei rimodellamenti della parete del vaso può favorire la formazione di un aneurisma. (Chatzizisis et al., 2007; Damiani E., 2019; Rognoni et al., 2015; Sage et al., 2019)

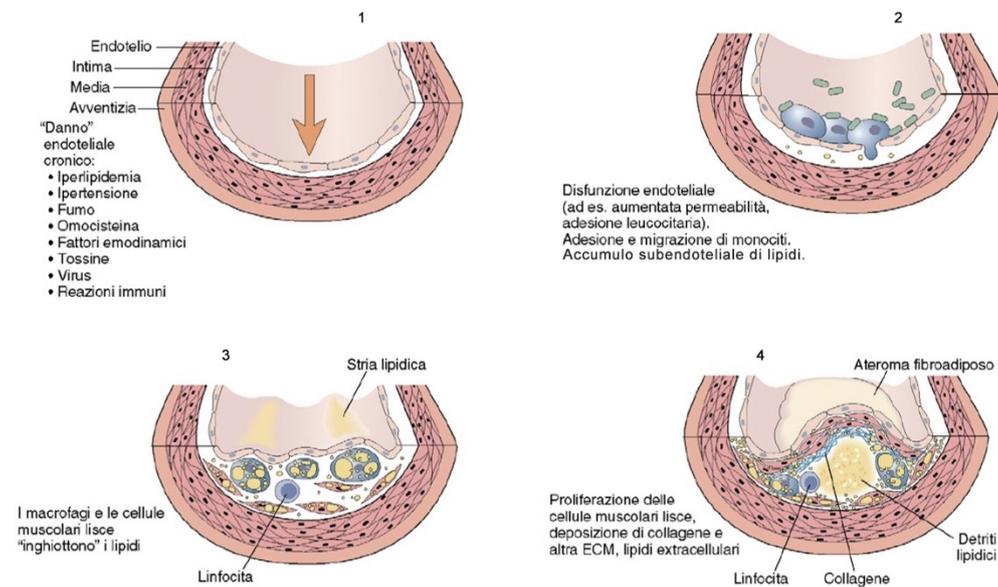


Figura 7. Modello della patogenesi della Placca Aterosclerotica ("King Saud University - Med Academy," n.d.)

1.5 Determinazione del danno vascolare preclinico

Nell'inquadramento generale del paziente in merito alla determinazione del rischio cardiovascolare, ci sono diversi parametri che possono essere indagati. Vanno ricercati in primis i fattori di rischio e corretti quelli modificabili. In seguito, si possono ricercare dei marcatori di danno tramite diverse tecniche di imaging; tuttavia, a causa della variabilità di questi, al momento le linee guida della ESC (Visseren et al., 2021) solamente ne consigliano la ricerca per una valutazione maggiormente complessiva del quadro clinico e terapeutico del paziente.

1.5.1 *Stiffness Arteriosa*

Un importante indice prognostico che sta assumendo una rilevante applicazione clinica è la misurazione della rigidità della parete del vaso, ovvero la Stiffness Arteriosa. Sebbene le difficoltà di misurazione ed i BIAS di pubblicazione, (Tzoulaki et al., 2013) le linee guida ESC ne suggeriscono la misurazione in quanto essere un buon predittore del rischio futuro di patologie cardiovascolari. (Visseren et al., 2021)

Come descritto al sotto-capitolo precedentemente, nella patogenesi della placca aterosclerotica sono coinvolti diversi fattori, tra cui l'Iperensione Arteriosa.

Questa, più degli altri elementi coinvolti, è implicata nel rimodellamento della struttura della parete vasale circa la degenerazione delle fibre di elastina e nella deposizione di collagene. Il risultato, come già scritto, è l'irrigidimento della parete del vaso, condizione che si presenta fisiologicamente anche con l'avanzare dell'età. (Payne et al., 2010)

Un altro elemento da tenere presente, in quanto implicato nella Stiffness Arteriosa, è la funzione endoteliale, in particolare la produzione di Ossido Nitrico (NO): condizioni che determinino danno a carico dell'endotelio comportano alterazione nei meccanismi di sintesi e rilascio di NO con effetti a livello della rigidità del vaso. (Wallace et al., 2007)

La Stiffness Arteriosa viene stimata attraverso la misurazione della Velocità dell'Onda di Polso (Pulse Wave Velocity, PWV). Il sangue è spinto nella circolazione dalla pressione esercitata dal lavoro della pompa cardiaca; l'onda sfigmica, ovvero l'insieme dei valori pressori descritti dal sangue nella circolazione sistemica, dipende dalla funzione cardiaca centrale e dalle resistenze vasali periferiche: nello specifico, all'aumentare delle une aumenta anche la velocità di conduzione dell'onda pressoria. Infatti, quello che si verifica è che un aumento della resistenza periferica, dovuta ad una riduzione del lume del vaso (cosa che accade progressivamente spostandosi dai vasi di maggior capacitanza a quelli di calibro minore) e ad un aumento del tono vasale, per causa strutturale e/o funzionale, determina un relativo aumento della Velocità dell'Onda di Polso. (Salvi, 2012)

La PWV è calcolata tramite il rapporto tra la distanza percorsa dall'onda nell'intervallo di tempo che questa impiega a percorrerla e rappresenta, alla luce di quanto finora scritto, il metodo più semplice per stimare la rigidità di un determinato segmento arterioso, in quanto non invasiva e riproducibile. Nello specifico, nella pratica clinica si utilizza la PWV carotido-femorale, ovvero la velocità di conduzione dell'onda pressoria tra l'arteria carotide e l'arteria femorale, che è considerata il metodo gold standard per la valutazione nel paziente della Stiffness Arteriosa. (Laurent et al., 2006)

In ambulatorio medico viene utilizzato un sofisticato dispositivo (e.g. SphygmoCor® XCEL) che si occupa della misura della Pulse Wave Velocity.

Viene applicato al paziente un manicotto, analogo a quello che comunemente viene utilizzato nella routine medica per la misurazione della pressione arteriosa, alla

coscia adibito a misurare l'onda sfigmica a livello dell'arteria femorale; contemporaneamente si posiziona a livello cervicale in corrispondenza del polso carotideo un tonometro che è adibito a valutare l'onda sfigmica a livello dell'arteria carotide comune.

È necessario prendere nota ed inserire nel dispositivo le misure del paziente e del posizionamento degli strumenti utilizzati, manicotto e tonometro, in quanto necessari per la misura della PWV. (Butlin & Qasem, 2016)

Nella Figura 8 viene schematizzato quanto appena descritto.

Sebbene al momento non esistano dati evidenti che consentano di stabilire un cut-off patologico nella misurazione della PWV, la Società Europea dell'Ipertensione definisce un valore soglia di 10 m/sec come marker di danno d'organo. (Wilkinson et al., 2015)

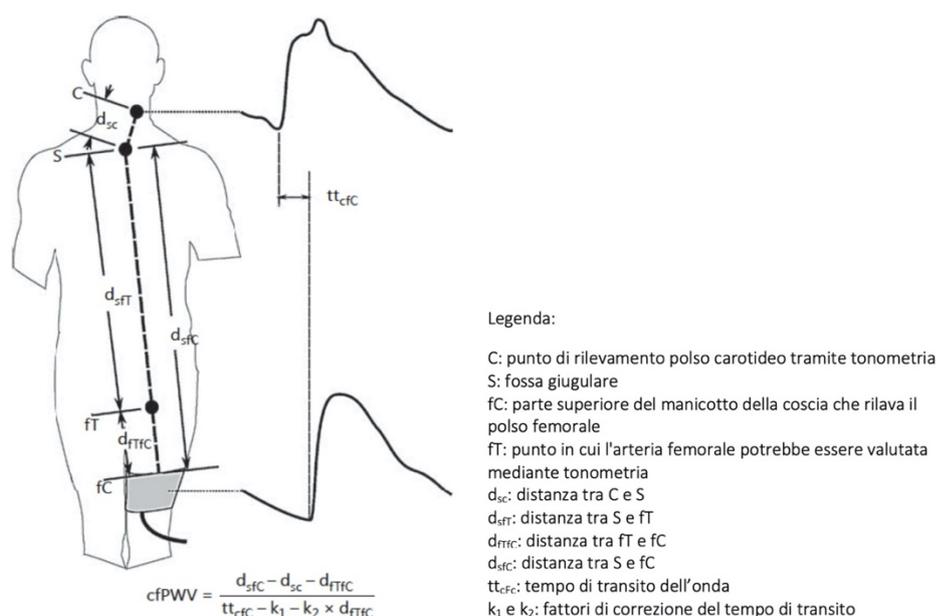


Figura 8. Misurazione della Velocità dell'Onda di Polso carotideo-femorale (cfPWV) (Butlin & Qasem, 2016)

L'onda sfigmica è influenzata da principalmente due fattori, l'attività cardiaca del ventricolo sinistro e le resistenze del circolo periferico.

Quello che si verifica è che la Pressione Arteriosa Sistolica sia influenzata dalle stesse resistenze, in particolare si osserva che assume valori medi più alti di circa 15 mmHg in periferia rispetto che all'uscita dal cuore a livello dell'aorta ascendente: questo è dovuto alla riflessione che l'onda pressoria subisce in periferia quando incontra un ostacolo. Generalmente l'onda riflessa, centripeta, corrisponde

all'80-90% dell'onda all'uscita dal cuore, centrifuga. All'interno del sistema circolatorio i siti l'onda può riflettersi sono costituiti dalle biforcazioni dei vasi, dalle arteriole terminali e dalle stesse placche aterosclerotiche: tutte queste determinano una forma d'onda con delle caratteristiche specifiche che possono, perciò, essere individuate per fare una stima della stessa Stiffness Arteriosa. (Salvi, 2012)

La Pulse Wave Analysis (PWA) è la tecnica che consiste nella registrazione della Pressione Arteriosa centrale, all'uscita dal cuore, e della relativa onda di polso e che ne analizza le sue differenti componenti.

La PWA viene valutata tramite lo stesso dispositivo citato in precedenza (e.g. SphygmoCor® XCEL) applicando un manicotto al braccio del paziente. (Butlin & Qasem, 2016)

I parametri misurati sono i seguenti (vedi figura 9): (Butlin & Qasem, 2016; Salvi, 2012)

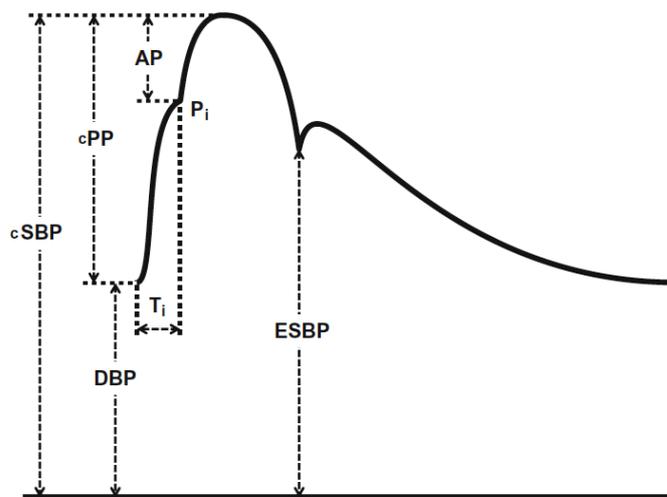


Figura 9. Onda sfingica all'uscita dal cuore rilevata tramite PWA (Butlin & Qasem, 2016)

- Pressione Arteriosa Sistolica centrale (central Systolic Blood Pressure, cSBP): è il picco pressorio in sistole;
- Pressione Arteriosa Diastolica centrale (central Diastolic Blood Pressure, cDBP): è valore minimo pressorio alla fine della diastole;
- Pressione di Pulsazione (Pulse Pressure, PP): è la differenza tra il massimo ed il minore di valori pressori misurati;

- Pressione Arteriosa Media (Mean Arterial Pressure, MAP): è la media dei singoli valori pressori arteriosi.
- Pressione Arteriosa di Fine-Sistole (End Systolic Blood Pressure, ESBP): è il valore pressorio alla fine della sistole;
- Tempo di percorrenza dell'onda riflessa (Ti): è il tempo di latenza dell'onda riflessa;
- Pressione sanguigna al punto di flessione (Pi): è il valore pressorio stimato nel punto in cui l'onda riflessa centripeta si sovrappone all'onda centrifuga;
- L'Aumento Pressorio (Augmented Pressure, AP): è l'aumento di pressione sanguigna dovuta al ritorno dell'onda riflessa;
- L'Indice di Aumento (Augmentation Index, AIX): è l'aumento percentuale del valore precedente;

L'Augmentation Index è dunque un surrogato della riflessione dell'onda sfingica e permette anch'esso una misurazione indiretta e non invasiva della rigidità arteriosa.

Tuttavia, PWV ed AIX non sono intercambiabili, poiché subiscono delle discrepanze in base al sesso, all'altezza e all'età dei soggetti: prima dei 50 anni, AIX subisce un incremento maggiore rispetto alla PWV, che al contrario tende ad aumentare più marcatamente rispetto all'AIX con l'avanzare dell'età. (Janner et al., 2010) (McEniery et al., 2005)

Complessivamente, sebbene siano necessarie ulteriori valutazioni, si è dimostrato che il valore predittivo positivo di PWV ed AIX sulla mortalità per eventi cardiovascolari. (Ben-Shlomo et al., 2014; Janner et al., 2010)

1.5.2 Spessore medio-intimale carotideo

Un secondo importante indicatore di precoce danno vasale è la misurazione dello spessore medio-intimale (Intima-Media Thickness, IMT) carotideo tramite la metodica ultrasonografica.

In termini di imaging, la placca aterosclerotica è definita tale da un ispessimento focale della parete arteriosa $\geq 50\%$ dello spessore totale della parete, o come una regione focale con una misura di IMT ≥ 1.5 mm che sporge all'interno del vaso. Il valore fisiologico limite è di 0.9 mm. (Stein et al., 2009)

L'utilizzo della strumentazione ecografica carotidea per misurare l'IMT permette di avere un metodo validato e riproducibile, sicuro e non invasivo: la misurazione viene rilevata a livello della carotide comune, a circa 1 cm dal bulbo carotideo.

La metodica si è dimostrata utile per quantificare la patologia aterosclerotica in una fase subclinica aiutando a stimare il rischio cardiovascolare; inoltre può permettere di attuare una terapia maggiormente aggressiva preventivamente, in quei pazienti che, originariamente a rischio intermedio senza malattia coronarica sintomatica, tramite l'indagine ultrasonografica cambiano livello di rischio. (Ali et al., 2006; Stein et al., 2009)

Al momento, le ultime linee guida dell'ESC non raccomandano un uso sistematico della misurazione dell'IMT nella valutazione del rischio cardiovascolare a causa della mancanza di standardizzazione della tecnica di indagine, anche se sono numerosi gli studi che hanno dimostrato che la misurazione dell'IMT sia in grado di predire la comparsa di eventi cardiovascolari e perciò di permettere di migliorare la classificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti altrimenti classificati come a rischio intermedio. (Lorenz et al., 2007; Nambi et al., 2010; Peters et al., 2012)

Alla luce di quanto presentato, risulta perciò necessario svolgere ulteriori studi per valutarne il rapporto costo-efficacia e l'impatto della metodica nella prevenzione di patologie cardiovascolari, nell'inquadramento del rischio cardiovascolare e nel trattamento dei fattori di rischio nei pazienti asintomatici o con aterosclerosi subclinica. (Visseren et al., 2021)

2. IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE (CVID)

2.1 Le Immunodeficienze Primitive

L'Immunodeficienza Comune Variabile (Common Variable Immunodeficiency Disorders, CVID) è una patologia che fa parte di un ampio gruppo di disordini dell'immunità denominati Immunodeficienze Primitive (Primary Immunodeficiency Disorders, PID) e caratterizzati da un'aumentata suscettibilità alle infezioni, alle allergie, alle neoplasie e allo sviluppo di fenomeni di autoimmunità e di malattie infiammatorie.

Le PID sono causate da mutazioni di proteine hanno un ruolo determinante nello sviluppo e nell'omeostasi delle cellule del sistema immunitario o di quelle adibite alla risposta a stimoli interni ed esterni all'organismo. Queste forme, chiaramente, vanno distinte dalle immunodeficienze secondarie, ovvero acquisite. (Bousfiha et al., 2013)

Al 2018, le PID erano organizzate in dieci diverse categorie in base all'alterazione genetica e/o i meccanismi patogenetici, le caratteristiche cliniche e quelle laboratoristiche principali che caratterizzano ognuna di queste.

Sono patologie rare, si stima la prevalenza complessiva essere tra 1/1000 e 1/5000 ed il 45% fanno parte delle Immunodeficienze Primitive Anticorpali, gruppo a cui appartiene anche la stessa Immunodeficienza Comune Variabile. (Modell et al., 2018)

Le Immunodeficienze Primitive Anticorpali sono malattie caratterizzate dall'inefficiente produzione di una risposta anticorpale clinicamente efficace; questo deficit può causare alterazioni di tipo quantitativo e/o qualitativo compromettendo l'integrità della popolazione linfocitica B e può interessare qualunque fase del processo maturativo della cellula. Ne consegue che il fenotipo possa essere vario, dalla riduzione marcata dei linfociti B e di tutte le classi di Immunoglobuline fino ad un deficit parziale della risposta anticorpale, limitati solamente a specifici antigeni con un manifestazioni cliniche altrettanto diversificate sulla base dell'alterazione patologica presente. (Cinetto et al., 2018; Wood, 2010)

2.2 Definizione ed epidemiologia della CVID

L'Immunodeficienza Comune Variabile è definita dalla WHO come un insieme di sindromi caratterizzate da ipogammaglobulinemia, con lo scopo di distinguerle dalle Immunodeficienze Primitive Anticorpali che hanno una presentazione autosomica recessiva ed un altrettanto più specifico fenotipo clinico.

Secondo l'International Consensus Document (ICON), l'Immunodeficienza Comune Variabile è definita dalle seguenti proprietà:

- Ipogammaglobulinemia: una riduzione marcata della concentrazione nel siero di Immunoglobuline G (IgG), insieme a ridotti livelli di Immunoglobuline A (IgA) e/o M (IgM);
- Presentazione clinica ad un'età maggiore di 2 anni;
- Assenza di iso-emoagglutinine e/o una risposta vaccinale che sia ridotta o assente;
- Esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia. (Bonilla et al., 2016)

La maggior parte dei casi di CVID è sporadica, mentre dal 5 al 25% dei casi è presente una familiarità, in cui spesso si riscontra una storia familiare di deficit selettivo di IgA.

È la forma sintomatica di Immunodeficienza Primitiva Anticorpale più frequente nella popolazione adulta. Interessa entrambi i sessi senza un interessamento maggiore di un genere e si stima la prevalenza essere tra 1:25000 e 1:50000. (Bonilla et al., 2016)

Sebbene la patologia possa insorgere in qualunque età, generalmente i sintomi compaiono tra i 20 ed i 40 anni; inoltre, si osserva un ritardo diagnostico in media di circa 6 anni e mezzo e, talvolta, può superare anche i 15 anni nel 20% dei pazienti. (Bousfiha et al., 2013; Gathmann et al., 2014)

L'esordio in età pediatrica, che solitamente è in bambini maschi prima dei dieci anni, deve far escludere le altre cause di ipogammaglobulinemia legate al cromosoma X tramite tecniche di analisi genetica. (Bonilla et al., 2016)

2.3 Eziopatogenesi

La patogenesi dell'Immunodeficienza Comune Variabile, ad oggi, non è ancora del tutto chiarita e verosimilmente si basa su difetti genetici, ed epigenetici.

Si ritiene che il deficit dell'immunità umorale, elemento caratteristico della malattia, sia da ricercare in difetti degli stadi tardivi processo maturativo dei linfociti B e della differenziazione di questi nei fenotipi effettori. (Bonilla et al., 2016)

2.3.1 Fattori genetici

L'identificazione dei geni responsabili della CIVD è avvenuta tramite l'ausilio di tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) applicate allo studio del genoma umano. (Tangye et al., 2020)

Nel 2% dei casi viene identificato un difetto monogenico a trasmissione autosomica recessiva; quelli ad oggi individuati associati all'Immunodeficienza Comune Variabile sono: CD19, CD20, CD21, CD27, CD81, CTLA4, ICOS, IL21, IL21R, LRBA, NFKB2, PIK3CD, RAC2, TWEAK. Queste mutazioni non sono ricercate per la diagnosi ed infatti non rientrano nei criteri diagnostici; tuttavia, ne viene suggerita la ricerca in caso di familiarità positiva per CIVD. (ESID, 2019)

Oltre al difetto di singoli geni, si sono identificati anche diversi polimorfismi che possono determinare un'aumentata suscettibilità allo sviluppo della patologia. Tra questi, si citano gli aplotipi HLA DQ2, DR7, DR3, B8 e/o B4 e quelli del gene TACI/TNFRSF13B. (Broides & Conley, 2004)

2.3.2 Alterazione dei linfociti B

L'elemento caratteristico del processo fisiopatologico è l'ipogammaglobulinemia dovuta all'alterazione dei linfociti B.

Mediante la fenotipizzazione attuata tramite citofluorimetria si sono individuati possibili pattern disfunzionali riconducibili ai diversi stadi di sviluppo della popolazione cellulare: dalla proliferazione nel centro germinativo, all'attivazione linfocitaria, fino alla differenziazione in plasmablasto, da cui derivano le plasmacellule e le cellule della memoria. A prescindere da quale sia lo step

maturativo difettoso, l'esito è il comune deficit funzionale. (Driessen et al., 2011; Warnatz et al., 2002; Wehr et al., 2008)

Tuttavia, solo in una minima parte dei pazienti il numero di linfociti B risulta essere inferiore all'1%, poiché nella maggior parte dei casi la conta dei linfociti B maturi risulta normale. Questo è dovuto al fatto che nel primo caso ad essere intaccata è la fase maturativa cellulare negli stadi precoci che avvengono all'interno del midollo osseo. (Gomes Ochtrop et al., 2011)

Dal 2002 si è iniziato a cercare un modo per classificare in sottogruppi differenti i pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, prima con la Friburg classification (Warnatz et al., 2002) e poi con la Paris classification. (Piqueras et al., 2003) Infine, nel 2008 si è giunto ad una classificazione organica che unisce le precedenti due: la classificazione EUROclass. (Wehr et al., 2008)

Nel primo step della categorizzazione secondo EUROclass si suddividono i pazienti in due macrocategorie in base alla presenza o assenza dei linfociti B:

- Gruppo B⁺: comprende coloro che hanno un numero percentuale di linfociti B $\geq 1\%$;
- Gruppo B⁻: comprende coloro che ne presentano un numero percentuale $< 1\%$; sono circa il 10% e hanno solitamente una prognosi meno buona dei primi.

All'interno del gruppo B⁺ c'è una sottodivisione in base al numero percentuale di linfociti B switched memory (smB) sui linfociti totali:

- Gruppo smB⁺: comprende coloro che hanno un numero percentuale di linfociti smB $\geq 2\%$;
- Gruppo smB⁻: comprende coloro che hanno un numero percentuale di linfociti smB $< 2\%$; sono circa l'80% e spesso presentano livelli medi di IgA e IgG minori rispetto agli altri;

I gruppi smB⁺ e smB⁻ sono a loro volta suddivisi in ulteriori sottogruppi in base al numero percentuale di linfociti B activated (CD21^{low/normal}); inoltre, il gruppo smB⁻ presenta anche un'altra categorizzazione in base al numero percentuale di linfociti B transitional (Tr^{high/normal}).

La rappresentazione schematica della classificazione EUROScClass è mostrata in Figura 10. (Wehr et al., 2008)

La conta dei linfociti B naïve non si associa ad alcuna manifestazione clinica. Per questo motivo non viene inclusa nel sistema di classificazione. (Visentini et al., 2021; Wehr et al., 2008)

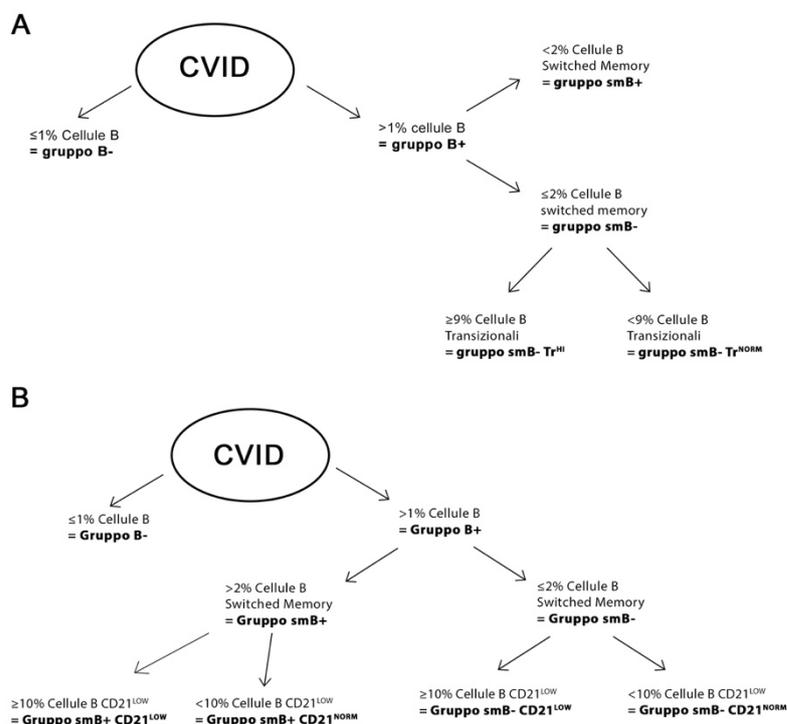


Figura 10. Schema di classificazione EUROclass A e B (Wehr et al., 2008)

2.3.3 Alterazione dei linfociti T e dell'immunità innata

Come affermato precedentemente, il ruolo dei linfociti B nel processo fisiopatologico è predominante; tuttavia, nella complessità della patologia immunologica sono coinvolti anche le altre popolazioni cellulari del sistema immunitario.

Da un lato, possono essere presenti alterazioni a carico dei linfociti T che determinano sia un deficit di produzione anticorpale, in quanto coinvolti in vari step fisiologici della cellula B, sia una disregolazione immunitaria che esita in diverse manifestazioni clinico-patologiche che comprendono fenomeni di autoimmunità, di linfoproliferazione, malattie granulomatose ed enteropatie.

Nei pazienti affetti da CVID, la carenza di cellule T è definita dalla presenza di almeno due delle seguenti condizioni: (Azizi et al., 2016)

- numero di cellule CD4⁺/μL: a 2 - 6 anni < 300, a 6 - 12 anni < 250, dopo i 12 anni < 200;

- percentuale di cellule T CD4+ naive a 2 - 6 anni < 25%, a 6 - 16 anni < 20%, dopo i 16 anni < 10%;
- assenza di proliferazione delle cellule T.

I pazienti con CVID che manifestano una carenza di linfociti T sono considerati affetti da Immunodeficienza Combinata (CID).

Uno studio ha evidenziato che i livelli di TREC (T-cell Receptor Excision Circles) e/o di KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles) sono positivamente correlati con la conta assoluta delle cellule T naive e delle cellule B naive, rispettivamente: bassi valori di TREC e KREC riflettono una bassa conta di linfociti T e B naive nei pazienti con CVID, con il potenziale di sviluppare il fenotipo CID e quindi utili biomarcatori per la valutazione della gravità clinica, della patogenesi e della prognosi nei pazienti con CVID e per distinguere tra CVID e CID. (de Blay et al., 2013)

Possono, altresì essere coinvolte anche le cellule dell'immunità innata con alterazione anche a carico dell'interazione di queste cellule con la popolazione T. (Azizi et al., 2016)

2.4 Manifestazioni cliniche

L'Immunodeficienza Comune Variabile può presentare diverse manifestazioni cliniche, in virtù delle innumerevoli forme patogeniche che la caratterizzano.

Il fenotipo clinico può andare dalle infezioni polmonari e sistemiche fino a più complesse complicanze di carattere non infettivo. La più frequente tra le presentazioni cliniche è quella dell'infezione, in particolare a carico dell'apparato respiratorio, che interessa la quasi totalità dei pazienti; è seguita dai fenomeni autoimmunitari, dalla splenomegalia e le bronchiectasie, da granulomatosi, quadri di enteropatia e dalle neoplasie. (Yazdani et al., 2020)

2.4.1 Fenotipi clinici secondo Chapel

Data la complessa ed eterogenea clinica della patologia, è stata proposta, sulla base dei dati emersi da uno studio multicentrico condotto da Chapel et al., (Chapel et al., 2008) una classificazione dei fenotipi clinici in base alla comparsa delle

complicanze non infettive; sono state escluse da queste le bronchiectasie, in quanto correlate alle infezioni del tratto respiratorio, la splenomegalia, in quanto aspecifica ed ampiamente associata a diversi quadri clinici, e l'anemia sideropenica, data la sua eziologia multifattoriale.

Dopo una prima stratificazione, la classificazione è stata rivisitata; di seguito sono riportati i fenotipi clinici secondo Chapel all'ultima rivisitazione: (Chapel et al., 2012)

1. Solo infezioni (infection only): non c'è nessuna complicanza COVID-correlata, ma solamente quadri infettivi;
2. Citopenie autoimmuni;
3. Linfoproliferazione policlonale: è inclusa in questa categoria la presenza di granulomi non infettivi, linfadenopatia persistente e polmonite interstiziale linfocitica;
4. Enteropatia inspiegata: è presente un quadro di enteropatia, diagnosticata tramite biopsia, non su base infettiva, autoimmune o glutine-dipendente.

Inizialmente era previsto anche un quinto fenotipo, identificabile con quello delle neoplasie, che in seguito non è stato più preso in considerazione nella classificazione fenotipica.

Si è stimato che l'83% dei pazienti presenta un unico fenotipo clinico e che tende a mantenersi stabile nel tempo.

Il significato della classificazione secondo Chapel ha anche un significato prognostico, in quanto, dal fenotipo II il tasso di mortalità comincia a salire in proporzione alla gravità del fenotipo clinico: si è stimato che nei pazienti senza complicanze extra-infettive la sopravvivenza a lungo termine è del 95%, mentre nei pazienti con complicanze si assesta intorno al 42%. (Chapel et al., 2008, 2012; Resnick et al., 2012)

2.4.2 Infezioni e complicanze polmonari

Il quadro infettivo è quello maggiormente rappresentato tra le manifestazioni cliniche della COVID e si riscontra in quasi la totalità dei pazienti affetti.

La sede più spesso colpita è quella polmonare, con quadri di bronchite, nel 69% dei casi, di sinusite, nel 60% dei casi, e di polmonite, nel 58% dei casi; nel lungo

termine una complicanza ulteriore è lo sviluppo di bronchiectasie, dovute alle infezioni ricorrenti o silenti che si verifica con una prevalenza del 48%. (Quinti et al., 2007)

Le infezioni possono essere acute o croniche e, spesso, ricorrenti; sono causate prevalentemente da batteri capsulati quali *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* di tipo B.

Tra le infezioni virali, l'agente più rappresentato è il Rinovirus che nei pazienti con COVID da un'infezione persistente che interessa il tratto respiratorio inferiore. (Gathmann et al., 2014; Kainulainen et al., 2010)

Un altro distretto spesso colpito è quello gastrointestinale, dove le infezioni tendono ad essere croniche e difficilmente eradicabile anche con terapia antibiotica; gli agenti infettivi che più frequentemente vengono isolati sono *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* e *Salmonella* spp, mentre con frequenza minore il Citomegalovirus. (Uzzan et al., 2016a)

Nella pratica clinica sono state osservate anche infezioni alle vie urinarie; i batteri maggiormente isolati sono *Ureaplasma urealyticum* o *Mycoplasma* spp. (Chapel et al., 2008)

La comparsa di complicanze polmonari è associata a ricorrenti ospedalizzazioni ed a una significativa mortalità, rappresentando in questo modo la prima causa di morbilità nei pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile. (Park et al., 2008) Le patologie polmonari COVID-correlate possono determinare deficit di tipo ostruttivo e/o restrittivo favorendo un'ulteriore suscettibilità alle infezioni. (Gathmann et al., 2014)

2.4.3 Autoimmunità

Le patologie autoimmuni che più spesso vengono diagnosticate in pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile sono la Trombocitopenia Autoimmune, nel 7% dei casi, l'Anemia Emolitica Autoimmune, nel 4% dei casi, o una combinazione delle due, determinando la cosiddetta sindrome di Evans, e la Neutropenia Autoimmune. (Quinti et al., 2007)

In circa il 10% dei casi, le citopenie su base autoimmune possono essere la manifestazione d'esordio della COVID. (Oksenhendler et al., 2008)

2.4.4 Malattia granulomatosa

Si definisce Malattia Granulomatosa il quadro clinico caratterizzato dalla presenza, dimostrabile tramite biopsia, di almeno una lesione granulomatosa in uno o più organi.

Il granuloma è di tipo non caseoso, simile a quelli che si riscontrano in corso di Sarcoidosi, anche se questa differisce per la localizzazione delle lesioni, che tipicamente avvengono in zona perilinfatica e apicale, per l'ipergammaglobulinemia e per la meno frequente associazione con splenomegalia. Le sedi più colpite da granulomi CVID-correlati sono polmone, i linfonodi, la milza e il fegato; con minor frequenza cute, il midollo osseo, i reni e l'encefalo.

Si presenta dal 10 al 20% dei pazienti e nel 54% si associa alle patologie autoimmuni prima citate. (Ardeniz & Cunningham-Rundles, 2009; Bonilla et al., 2016; Verbsky & Routes, 2014)

2.4.5 Linfoproliferazione benigna

Fino alla metà dei pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile possono presentare alterazioni a carico del tessuto linfatico in diverse sedi, con lo sviluppo di linfadenopatia, splenomegalia e/o iperplasia linfonodale gastroenterica. (Gangemi et al., 2015)

Spesso il quadro rappresentato è quello della linfoproliferazione benigna; tuttavia, questo sottogruppo di pazienti con linfoproliferazione è associato ad un rischio aumentato di sviluppare linfomi. (Chapel et al., 2008)

La linfadenopatia è frequente soprattutto a livello cervicale, ascellare, mediastinico, addominale e inguinale. (Bonilla et al., 2016) Nel 30% dei casi si presenta splenomegalia che determina in genere sintomi legati all'ipersplenismo.

2.4.6 Enteropatia

Il quadro di enteropatia che caratterizza i pazienti affetti da CVID può essere sia di natura infettiva, quindi rientrare nelle complicanze infettive, oppure no, rendendone complesso l'inquadramento. (Uzzan et al., 2016b)

L'enteropatia non di natura infettiva colpisce dal 9 al 15% dei pazienti ed è definita tale da reperti istopatologici precisi; si riscontrano: atrofia dei villi con alterazione delle cripte mucosali, infiltrazione linfocitaria prevalentemente CD8+, iperplasia linfoide nella parete e carenza di plasmacellule. Tutte queste caratteristiche appaiono simili alle manifestazioni istologiche della Celiachia, tuttavia nell'enteropatia CVID-correlata mancano gli aspetti tipici che spesso si riscontrano nel morbo celiaco, quali gli autoanticorpi e la risposta alla dieta priva di glutine. (Bonilla et al., 2016; Saifi & Wysocki, 2015)

Fino al 46% dei casi, l'enteropatia si associa anche alle manifestazioni autoimmuni. (Malamut et al., 2010)

2.4.7 Neoplasie

Dato il deficit funzionale a carico del sistema immunitario, i pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile presentano una suscettibilità anche allo sviluppo di neoplasie maligne, con un rischio relativo di 12-18 volte maggiore rispetto alla popolazione generale e sono una delle principali cause di morte in questi pazienti. (Quinti I et al., 2012; Tak Manesh et al., 2017)

I cancro più frequenti sono i linfomi non-Hodgkin ed il Carcinoma Gastrico. Quest'ultimo presenta delle caratteristiche che lo distingue dalle altre forme non CVID-correlate: insorge precocemente, istologicamente si presenta come un adenocarcinoma intestinale di tipo tubulare moderatamente o poco differenziato con un'elevata conta di linfociti intratumorali, ed insorge in un particolare tipo di gastrite atrofica tipico dei pazienti con Immunodeficienza Comune Variabile od altri disturbi immunologici. (de Petris et al., 2014; Martín-Mateos & Piquer Gibert, 2016)

2.5 Diagnosi

Le linee guida ESID (ESID, 2019) riportano i criteri per porre la diagnosi probabile di CVID; vengono scritti di seguito:

- Riduzione dei livelli di IgG e IgA, almeno di due 2 deviazioni standard rispetto ai livelli di riferimento per età, con eventuale riduzione dei livelli di IgM; la misurazione deve essere effettuata almeno due volte;

- Presenza di almeno uno dei seguenti:
 - Aumentata suscettibilità alle infezioni;
 - Manifestazioni autoimmuni;
 - Malattia granulomatosa;
 - Linfoproliferazione policlonale non altrimenti spiegata;
 - Presenza di un familiare con deficit anticorpale;
- Presenza di almeno uno dei seguenti:
 - Scarsa risposta anticorpale ai vaccini e/o assenza di isoemoagglutinine o di livelli anticorpali protettivi nonostante la vaccinazione;
 - Numero di linfociti smB < 70% rispetto ai valori di riferimento per età;
- Esclusione di cause secondarie di ipogammaglobulinemia
- Assenza di deficit di cellule T, definita da almeno 2 dei seguenti:
 - Numero di linfociti CD4+/ μ L: dai 2 ai 6 anni < 300, dai 6 ai 12 anni < 250, dai 12 anni < 200;
 - Percentuale di linfociti naïve CD4+: dai 2 ai 6 anni < 25%, dai 6 ai 16 anni < 20%, dai 16 anni < 10%;
 - Assente proliferazione dei linfociti T;
- Diagnosi posta dopo i 4 anni d'età, sebbene i sintomi possano comparire prima.

2.6 Trattamento e follow-up

Sulla base della patogenesi dell'Immunodeficienza Comune Variabile la terapia medica si articola in due punti principali: vicariare il deficit anticorpale, tramite la somministrazione di immunoglobuline; trattare le complicanze di cui la malattia può favorire l'insorgenza.

Terapia anticorpale sostitutiva

La somministrazione di Immunoglobuline è la prima scelta di trattamento per i pazienti con CVID, migliorando la qualità di vita del paziente con minor incidenza di morbilità e aumentando la sopravvivenza.

Le formulazioni utilizzate sono a base di IgG e sono per somministrazione endovenosa (IVIG) o sottocutanea (SCIG); sono di diverso tipo ma con efficacia simile, differiscono per le proprietà farmaceutiche e per il contenuto di IgA: le

diverse caratteristiche determinano gli eventuali effetti avversi e la tollerabilità della terapia. (Paquin-Proulx & Sandberg, 2014; Quinti I et al., 2012; Schwab & Nimmerjahn, 2013)

Da linee guida è raccomandata una dose iniziale di 0.4 - 0.5 g/kg/mese per le IVIG e 0.4 - 0.6 g/kg/ mese per le SCIG; il dosaggio può essere aumentato in base alle necessità terapeutiche; la modalità di somministrare è decisa in base al singolo contesto clinico. (Bonilla et al., 2016; ESID, 2019; Sriaroon & Ballow, 2015)

Terapia delle complicanze

Sebbene la terapia anticorpale sostitutiva riduca la frequenza delle complicanze di tipo infettivo, in alcuni pazienti possono essere presenti esacerbazioni a livello del tratto respiratorio che ne giustificano l'uso degli antibiotici: infatti, in caso di danno strutturale con comparsa di bronchiectasie ed esacerbazioni è indicata somministrazione una profilassi antibiotica con macrolidi. (D'Agostino et al., 2008b; Quinti I et al., 2012)

Il trattamento delle citopenie autoimmuni prevede in prima linea l'utilizzo di Ig ad alte dosi, e fino a 1 mg/Kg, e corticosteroidi al dosaggio di 1 - 2 mg/kg die con un eventualmente aumento del dosaggio di Ig somministrate; in seconda linea si consiglia il Rituximab, soprattutto nelle forme ricorrenti o refrattarie.

Infine, la splenectomia che può rivelarsi necessaria in caso fallissero le terapie precedenti. (Bonilla et al., 2016)

Poiché la Malattia Granulomatosa non risponde al trattamento con Immunoglobuline, si utilizza la terapia steroide o eventuali altri immunosoppressori, quali azatioprina e ciclofosfamide. (Ardeniz & Cunningham-Rundles, 2009)

Associata ad elevata mortalità è la Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Wig Disease (GLILD), per questo motivo è necessario diagnosi e trattamento precoci. Ad oggi non è stata definita una condotta standardizzata, per cui nella pratica clinica si utilizzano vari trattamenti immunosoppressivi a base di corticosteroidi, azatioprina, ciclosporina e Rituximab. (Bonilla et al., 2016; Cinetto et al., 2018)

Anche l'Enteropatia risulta poco responsiva alla terapia anticorpale sostitutiva e può richiedere il trattamento con corticosteroidi a basse dosi, 5-ASA, budesonide, azatioprina o 6-mercaptopurina. (Bonilla et al., 2016)

Vaccinazioni

Sebbene i pazienti ricevano la terapia sostitutiva risultando protetti dal titolo anticorpale acquisito dal siero di donatori sani, rimane ugualmente indicata l'esecuzione delle vaccinazioni previste nel piano vaccinale.

I vaccini inattivati non comportano alcun rischio per la salute del paziente; mentre quelli vivi attenuati possono causare la malattia e sono perciò controindicati. (Martire et al., 2018)

Follow-up

Data la complessità della patologia e l'eterogeneità dei quadri clinici, è necessaria una gestione a lungo termine con un follow-up a vita per questi pazienti al fine di poter prevenire o, eventualmente, individuare precocemente le complicanze.

Il controllo periodico si basa sugli esami ematochimici e sul dosaggio delle Immunoglobuline per valutare l'efficacia della terapia e l'omeostasi fisiologica del paziente; si aggiungono, inoltre, indagini strumentali specifiche per lo screening delle complicanze. Si eseguono l'ecografia addominale per valutare fegato, milza per le complicanze autoimmuni; la spirometria, la diffusione polmonare del Monossido di carbonio e la TAC ad Alta Risoluzione del torace per il controllo della funzionalità respiratoria e per le complicanze polmonari, di tipo infettivo o granulomatoso; la colonscopia e l'esofago-gastro-duodenoscopia per le complicanze di natura neoplastica. (Broides & Conley, 2004)

3. MALATTIE CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI CON COVID

I fattori coinvolti nello sviluppo e progressione dell'aterosclerosi sono numerosi ed un ruolo importante è svolto dalle cellule dell'immunità. Un ruolo ormai consolidato è svolto dai macrofagi e dai linfociti T attivati, che stimolano la produzione di mediatori infiammatori quali ILs, TNF- α , Interferone e fattori di crescita. Tali mediatori sono iperespressi in problematiche autoimmuni che infatti hanno dimostrato un accelerato sviluppo della malattia aterosclerotica.

Tra questi proprio il TNF- α gioca un ruolo non trascurabile: da uno studio è infatti emerso che nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica, una malattia reumatica in cui si verifica uno stato infiammatorio cronico, l'Aterosclerosi subclinica risulta maggiore rispetto alla controparte non affetta; in particolare si è osservato essere meglio correlata proprio ai livelli aumentati di TNF- α in quanto determinante una probabile disfunzione endoteliale. (Puato et al., 2014)

Tra i pazienti affetti da Artrite Reumatoide (Rheumatoid Arthritis, RA) le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di decesso; è stato stimato tramite due meta-analisi che l'AR si associa ad un aumento del rischio del 48% di andare incontro ad eventi cardiovascolari. Alla base di questo aumento si è ipotizzato essere l'aumento delle citochine pro-infiammatorie, in particolare TNF-alfa e IL-6. (England et al., 2018)

Anche uno studio svolto su una popolazione di individui affetti da malattie infiammatorie dell'intestino (Inflammatory Bowel Disease, IBD) ha evidenziato un rischio aumentato di sviluppo di malattie cardiovascolari in questa categoria di pazienti ricondotto al persistente stato infiammatorio in cui questi si trovano: infatti, i pazienti con IBD tendono a presentare un aumento dello spessore medio-intimale dell'arteria carotide, della rigidità della parete arteriosa e disfunzione endoteliale. (Cottone et al., 2019)

3.1 Aterosclerosi ed immunità adattativa: ipotesi patogenetiche

Il ruolo dei linfociti B e delle immunoglobuline nello sviluppo dell'Aterosclerosi è invece attualmente ancora controverso.

Le cellule B, infatti, modulano diverse risposte immunitarie, tramite contatto diretto cellula-cellula, attraverso la presentazione dell'antigene o la produzione di

citochine, nell'ambiente vascolare. Attualmente si attribuisce a questa popolazione di cellule sia proprietà pro-aterogene sia proprietà anti-aterogene, a seconda del tipo cellulare e/o di risposta coinvolti. Infatti, le malattie autoimmuni, in virtù dell'autoimmunità delle cellule B che le può caratterizzare, si verifica una predisposizione allo sviluppo aterosclerotico. (Sage et al., 2019)

Linfociti B e sottopopolazioni

Dagli studi su modelli murini è emerso che i due sottogruppi principali di linfociti B sono i B1, che si sviluppano principalmente nel fegato fetale e si autorinnovano in periferia, e le B2, che derivano da progenitori linfoidi nel midollo osseo, dove si differenziano in cellule B immature che completano poi il processo maturativo negli organi linfoidi secondari dove alcune di queste si differenziano in plasmacellule od in cellule della memoria. Mentre il primo gruppo cellulare produce prevalentemente Immunoglobuline di tipo M (IgM) in modo T-indipendente, il secondo produce principalmente Immunoglobuline di tipo G (IgG).

Inoltre, c'è un sottotipo di linfociti, le cellule B regolatori (Breg) che tendono ad essere produttori della citochina antinfiammatoria interleuchina 10 (IL-10), che svolge un effetto inibitorio sulle cellule T-helper, sulla presentazione di antigeni da parte dei macrofagi e sulla produzione di citochine pro-infiammatorie.

Sebbene al momento non sia possibile trasportare direttamente i modelli murini all'uomo, sono state trovate delle analogie anche nella specie umana. (Pattarabanjird et al., 2021; Smeets et al., 2022)

Antigeni e anticorpi

Sono stati osservati degli epitopi antigenici sulle oxLDL e sono stati denominati OSE. Questi possono trovarsi anche in altri contesti biologici, come su cellule apoptotiche, microvescicole o batteri.

Quello che si sta scoprendo è che questi non sono gli unici antigeni coinvolti nell'Aterosclerosi, ma che ce ne possono essere altri, indotti sia da condizioni pro-aterosclerotiche come il Diabete mellito sia da meccanismi interni alla placca aterosclerotica, che possano favorire la formazione di neo-antigeni che si possono presentare al sistema immunitario. (Sage et al., 2019)

Correlato a questo aspetto immunitario, sono stati studiate le classi di Immunoglobuline ed è emerso quanto segue.

Gli anticorpi IgM presentano un'augmenta specificità per gli OSE e neutralizzando questi epitopi pro-infiammatori sembrano mostrare un importante meccanismo ateroprotettivo, limitando l'attivazione endoteliale indotta dalle OxLDL e la conseguente formazione delle cellule schiumose.

Gli anticorpi IgE sono proaterogeni attraverso il legame con FcεRI sui mastociti o sui macrofagi. È stato dimostrato che i mastociti promuovono l'aterosclerosi, attraverso il rilascio di IL-6 e IFNγ e reclutando neutrofili; la stessa istamina ha un effetto proaterogeno e si pensa possa avere un ruolo anche nell'asse IgE-macrofagi. In merito agli anticorpi IgG, anche a causa dei diversi sottotipi presenti, non si è ancora riuscito a definire con precisione il loro ruolo nel quadro aterosclerotico; il dato che emerge al momento è che un rapporto IgG/IgM alterato, a favore delle IgG, correla con un aumento dell'Aterosclerosi: questo sembra essere dovuto al fatto che le IgG formino immunocomplessi con le OxLDL promuovendo una risposta infiammatoria da parte dei macrofagi.

Infine, il ruolo delle IgA nell'Aterosclerosi non è ancora stato studiato sperimentalmente. (Pattarabanjird et al., 2021; Sage et al., 2019; Smeets et al., 2022)

In Figura 11 vengono schematizzati i meccanismi effettori tramite cui il sistema immunitario agisce nella placca aterosclerotica.

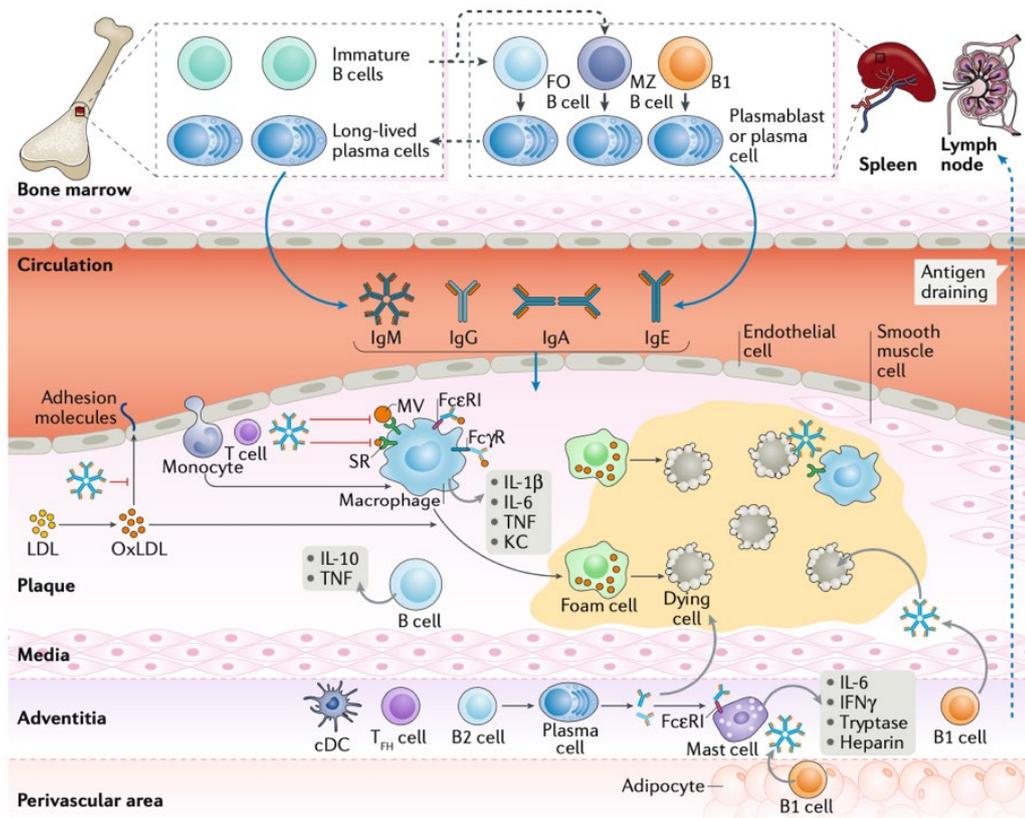


Figura 11. Meccanismi effettori delle cellule B nelle placche aterosclerotiche (Sage et al., 2019)

Deplezione di linfociti B e plasmacellule

In merito ai linfociti B, gli studi condotti su modelli murini hanno mostrato che l'utilizzo di un anticorpo monoclonale specifico per il CD20, quale il Rituximab, ha determinato una deplezione preferenziale delle cellule B2 e conseguentemente un minor sviluppo aterosclerotico indotto dalla dieta. Anche su pazienti affetti da Artrite Reumatoide l'assunzione del farmaco biologico ha dimostrato una diminuzione dell'infiammazione, un miglioramento della funzione endoteliale e una riduzione dello spessore dell'intima media carotidea; tuttavia, i dati degli studi clinici sul Rituximab per le malattie autoimmuni non mostrano differenze significative sugli eventi cardiovascolari.

Invece, sul ruolo delle plasmacellule nell'aterosclerosi murina è controverso e sono necessari ulteriori studi. (Pattarabanjird et al., 2021)

I pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile presentano alti livelli sierici di TNF- α e Proteina C Reattiva e bassi livelli di HDL e apo A-I e questo porterebbe a dedurre che vi possa essere un aumentato rischio cardiovascolare; tuttavia, la mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti con CVID risulta essere minore o assente.

Quello che si indaga è se sia dovuto ad una sottostima da parte dei curanti e/o dal fatto che le altre complicanze della malattia siano preponderanti oppure se effettivamente la disregolazione immunitaria, sebbene la presenza di uno stato infiammatorio cronico, possa impattare negativamente sullo sviluppo della placca aterosclerotica. (Ucar et al., 2015; Vieira et al., 2015)

I pazienti affetti da COVID presentano una alterata regolazione della linea linfocitaria B e dei livelli di immunoglobuline. La valutazione dei meccanismi implicati nell'aterosclerosi nel contesto di questa patologia, può quindi essere utile per migliorare la comprensione della malattia aterosclerotica e del suo sviluppo.

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio retrospettivo-prospettico è indagare il profilo di rischio cardiovascolare in una coorte di pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile.

L'endpoint primario dello studio mira a caratterizzare la popolazione CVID dal punto di vista cardiovascolare utilizzando indicatori di rimodellamento vascolare precoce, attraverso i dati anamnestici, laboratoristici e strumentali.

L'obiettivo secondario della nostra analisi è valutare l'impatto dei classici fattori di rischio cardiovascolare (sovrappeso/obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome metabolica) e di fattori immunologici (fenotipo Chapel) sull'insorgenza di danno d'organo clinico e subclinico in questa popolazione.

MATERIALI E METODI

1. Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale di coorte retrospettivo-prospettico presso il Centro Regionale per le Malattie Rare Immunologiche e dell'Apparato Respiratorio dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso caratterizzando i pazienti affetti da immunodeficienza comune variabile dal punto di vista cardiovascolare.

I pazienti sono stati reclutati tra gennaio 2021 ed ottobre 2022.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Treviso e Belluno (CESC) con numero di protocollo 197289 del 09/12/2020.

2. Selezione dei pazienti

I pazienti affetti da CVID afferenti al nostro centro sono stati 140. Tra questi sono stati presi in esame 59 soggetti che hanno acconsentito ad essere sottoposti allo studio del profilo di rischio cardiovascolare (Figura 12).

I pazienti sono stati selezionati sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile secondo i criteri diagnostici ESID 2019;
- Disponibilità alla firma del consenso informato per l'arruolamento allo studio dal titolo "Protocollo di studio osservazionale ambispettico (retrospettivo + prospettico) sui pazienti affetti da Immunodeficienza Primitiva e Secondaria arruolati nel Centro Malattie Rare e Immunologiche dell'Ospedale Ca' Foncello di Treviso. Banca dati ospedaliera", approvato dal Comitato Etico;
- Disponibilità di documentazione circa valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali per diagnosi e follow-up;
- Disponibilità di raccolta e valori idonei di parametri bio-umoralì su profilo lipidico e glicemico risalenti a non meno di un anno dal momento della consultazione della cartella clinica.

Criteri di esclusione:

- Assenza dei criteri di inclusione;
- Deficit selettivi di Immunoglobuline e di sottoclassi di Immunoglobuline tipo G.

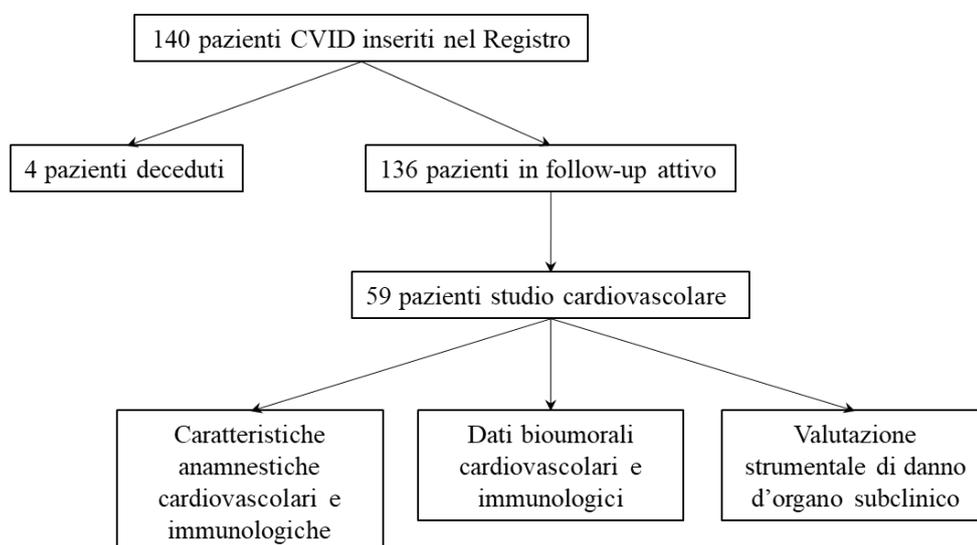


Figura 12. Disegno dello studio

3. Raccolta dei dati

Lo studio si è condotto mediante la revisione delle cartelle cliniche dei pazienti presenti nel Registro del Centro di riferimento, l’anamnesi e l’obiettività sono stati valutati durante le visite immunologiche di controllo e la raccolta dei dati laboratoristici e strumentali durante delle sedute appositamente dedicate ed organizzate per i pazienti.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati:

- Anagrafici: età [anni] e sesso (F/M);
- Anamnesi patologica remota con riferimento specifico ad età d’esordio dei sintomi di CVID, età della diagnosi ed eventuale ritardo diagnostico;
- Anamnesi delle complicanze di CVID: bronchiectasie, autoimmunità, disturbi linfoproliferativi, neoplasie;
- Definizione del fenotipo clinico secondo i criteri di Chapel suddividendo la popolazione tra Chapel 1 “infection only” e Chapel 2-3-4 “complicated”; (Chapel et al., 2012)

- Terapia sostitutiva con Immunoglobuline e posologia, alla diagnosi ed al momento del controllo;
- Anamnesi per la stratificazione del rischio cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari: abitudine tabagica (attiva, pregressa o assente), eventi cardiovascolari (sindrome coronarica acuta, ictus o TIA, insufficienza cardiaca), danno d'organo (arteriopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, arteriopatia dei tronchi sovraortici), insufficienza renale cronica;
- Terapia farmacologica antipertensiva, ipolipemizzante, antiaggregante, steroidea e/o ipoglicemizzante;

Le indagini laboratoristiche sono state eseguite su prelievi di sangue effettuati durante le routinarie indagini di controllo.

Sono stati raccolti i seguenti dati:

- Funzionalità renale: creatininemia [mg/dl] con stima della velocità di filtrazione glomerulare (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) [ml/min/1.73m²] secondo formula CDK-EPI, microalbuminuria [mg/l];
- Profilo metabolico: colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi [mg/l], glicemia [mg/dl] ed emoglobina glicata (HbA1c) [mmol/mol], Proteina C Reattiva [mg/l];
- Dosaggio dei livelli sierici di IgA, IgG, IgM e sottoclassi IgG alla diagnosi e all'ultimo controllo;
- Analisi immunofenotipica dei linfociti B e T e delle sottopopolazioni linfocitarie eseguita presso il laboratorio di Immunologia dell'Azienda-Ospedale Università di Padova: percentuale di linfociti totali, linfociti T CD3+, CD4+, CD8+ e rapporto CD4/CD8, CD3+CD57+, linfociti B CD19+ e sottopopolazioni naïve (CD27-IgM+IgD+), marginal zone (CD27+IgM+IgD+), switched memory (CD27+IgM-IgD-), transitional (CD38++IgM++), plasmoplasti (CD38+++IgM-), activated (CD21lowCD38low).

La presenza di diabete mellito è stata valutata in base ai criteri anamnestici positivi per patologia, alla presenza di terapia antidiabetica e in caso di rilievo bioumorale di HbA1c \geq 45 mmol/mol.

La dislipidemia è stata definita secondo i criteri ESC ovvero alla presenza di colesterolo LDL ≥ 115 mg/dl, (Visseren et al., 2021) o in caso di trattamento ipocolesterolemizzante in atto.

Durante le sedute appositamente organizzate per i pazienti, sono stati effettuati i seguenti rilievi:

- Parametri antropometrici: altezza [cm], peso [Kg], BMI [kg/m²], circonferenza addominale [cm]; la rilevazione della circonferenza addominale è stata effettuata mediante un metro a nastro uguale per tutti i pazienti, posizionato in orizzontale attorno alla vita col paziente in stazione eretta, a metà tra il margine inferiore dell'arcata costale e le creste iliache.
- Misurazione della pressione arteriosa utilizzando le modalità indicate dalla ESC ovvero con sfigmomanometro manuale con tre distinte misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra, in condizioni ambientali adeguate. (Visseren et al., 2021)

Si è definito un quadro di ipertensione arteriosa per quei pazienti con anamnesi positiva per la patologia, per la presenza terapia antipertensiva in atto o per il riscontro di valori pressori medi sistolici ≥ 140 mmHg e/o diastolici ≥ 90 mmHg. (Visseren et al., 2021)

I dati clinici e laboratoristici hanno consentito di stratificare la popolazione oggetto di studio in base alla presenza di Sindrome Metabolica secondo i seguenti criteri: (Alberti et al., 2009)

- Circonferenza addominale ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne;
- Trigliceridi ≥ 150 mg/dl;
- Colesterolo HDL ≤ 40 mg/dl negli uomini e ≤ 50 mg/dl nelle donne o paziente in terapia con ipolipemizzanti;
- Pressione Arteriosa Sistolica ≥ 130 mmHg e/o Diastolica ≥ 85 mmHg o paziente in terapia con antipertensivi;
- Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o pazienti in terapia con ipoglicemizzanti.

La presenza di danno d'organo subclinico è stata valutata con la PWV, la PWA e la misurazione dell'IMT.

La PVW e al PWA sono state valutate mediante SphygmoCor® XCEL. (Butlin & Qasem, 2016)

Il paziente è stato fatto stendere in posizione supina su un lettino, la misurazione è stata ripetuta tre volte a distanza di un minuto l'una dall'altra.

Per misurare la Pulse Wave Velocity (PVW) si sono prese le distanze tra il polso carotideo e la fossa giugulare e tra l'incisura giugulare e il polso femorale: i dati sono stati inseriti nel dispositivo specifico per il calcolo della PWV. Si è quindi posto un manicotto per la pressione arteriosa femorale alla coscia del paziente ed il tonometro appoggiato esercitando una leggera pressione sull'arteria carotide. Il software ha così elaborato il valore di PWV. Si sono eseguite due misurazioni a distanza di un minuto l'una dall'altra.

Per eseguire la Pulse Wave Analysis (PWA) si è posizionato un manicotto per la pressione al braccio del paziente collegato al dispositivo, che ha registrato i seguenti parametri:

- Pressione Arteriosa Sistolica centrale (SBP);
- Pressione Arteriosa Diastolica centrale (DBP);
- Pressione di Pulsazione (PP);
- Pressione Arteriosa Media (MAP);
- Frequenza cardiaca (Heart Frequency, HR);
- Augmented pressure (AP);
- Augmentation index (AIx);
- Augmentation index 75 (AIx75): AIx corretto per una frequenza cardiaca di 75 bpm, permettendone di normalizzare il valore.

La PWA è stata eseguita tre volte, a distanza di un minuto l'una dall'altra.

I cut-off di danno d'organo subclinico sono stati quelli indicati dallo strumento in base alle caratteristiche del paziente

L'IMT è stato misurato tramite Ecocolordoppler dei tronchi sovraortici: valutata l'eventuale presenza di placche aterosclerotiche si è proseguito eseguendo tre misurazioni dello spessore medio-intimale a livello dell'arteria carotide comune a circa 1 cm dal bulbo; si è quindi fatta una media dei valori (IMT medio) di cui si è presa nota, insieme al valore massimo rilevato (IMT max). Per identificare la presenza di danno d'organo subclinico si è utilizzato il cut off IMT di 0.9 mm. I

pazienti in cui erano presenti placche aterosclerotiche sono stati esclusi dall'analisi dell'IMT.

4. Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediana e range interquartile (RIQ). Il confronto tra variabili quantitative per campioni indipendenti è stato effettuato con il test di Mann-Whitney (o test di Wilcoxon della somma dei ranghi).

Le variabili categoriche sono state espresse con numero assoluto e percentuale e per il confronto tra queste si è utilizzato il test del Chi Quadrato.

Nell'analisi di confronto tra i diversi fattori di rischio cardiovascolare e il fenotipo Chapel sono stati esclusi i 4 pazienti con danno d'organo conclamato al momento del reclutamento.

L'analisi di regressione logistica univariata è stata condotta per valutare l'indipendenza dell'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e l'insorgenza di danno d'organo clinico e subclinico. Tali variabili sono state espresse sia in modo continuo (età) che categorico (BMI ≥ 25 kg/m², Dislipidemia, Ipertensione Arteriosa, Diabete Mellito, Sdr Metabolica, fenotipo Chapel).

Successivamente è stata condotta una regressione logistica multivariata dove sono state considerati come co-variate i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali quali l'età, il sesso, il BMI, la presenza di dislipidemia, di ipertensione arteriosa, di diabete mellito e fattori immunologici ovvero il fenotipo Chapel.

La significatività statistica per tutti i test è stata assunta per $p < 0.05$.

Per condurre l'analisi è stato usato il software JAMOVI versione 2.2.

RISULTATI

1. Caratteristiche generali della popolazione con CVID

Nel presente studio sono stati valutati 59 soggetti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile, di cui 38 (64.4%) di sesso femminile con una mediana dell'età di 54 anni (RIQ 42.5 - 61.5).

Nella Tabella IV sono riassunte le caratteristiche generali e i dati antropometrici al momento del reclutamento dei pazienti.

In particolare, si osserva che quasi la metà (48.1%) della popolazione in esame è obesa o in sovrappeso con mediana BMI di 24.5 kg/m² (RIQ 21.8 - 27.8). In particolare, il sesso femminile ha una mediana di BMI nel range del sovrappeso ovvero 25.9 Kg/m² (RIQ 21.7 - 29.8). Tale dato è confermato anche dalla circonferenza vita la cui mediana è superiore alla normalità in entrambi i sessi: maschi: 93.0 cm (RIQ 88.8 - 100); femmine: 96 cm (RIQ 83.0 - 103).

I valori pressori mediani al momento del reclutamento risultano nei limiti di normalità.

Nella popolazione in esame, l'abitudine tabagica è presente nel 8.6% mentre il 27.6% dei soggetti presi in esame sono ex fumatori.

Tabella IV. Caratteristiche generali della popolazione (n =59)

Variabili	Valori
Età, mediana [anni] (RIQ)	54 (42.5 - 61.5)
Sesso femminile [n] (%)	38 (64.4)
BMI, mediana [Kg/m ²] (RIQ)	24.5 (21.8 - 27.8)
Maschi	23.8 (21.9 - 26.4)
Femmine	25.9 (21.7 - 29.8)
Circonferenza vita, mediana [cm] (RIQ)	95 (84-103)
Maschi	93 (88.8 - 100)
Femmine	96 (83 - 103)
Classificazione peso corporeo [n] (%)	
Normopeso	27 (45.8)
Sovrappeso	17 (32.7)
Obesità grado I	6 (9.6)
Obesità grado II	3 (5.8)

Variabili	Valori
Pressione arteriosa sistolica, mediana [mmHg] (RIQ)	129 (119 - 139)
Pressione arteriosa diastolica, mediana [mmHg] (RIQ)	76 (72 - 84)
Tabagismo [n] (%)	
No	37 (63.8)
Sì	5 (8.6)
Ex	16 (27.6)

Le caratteristiche immunologiche dei pazienti con CVID presi in esame sono riassunte nella Tabella V.

La mediana dell'età di esordio dei sintomi di CVID è 32.5 anni (RIQ 22 - 43.5) mentre la diagnosi viene effettuata con un ritardo mediano di 8.5 anni (RIQ 3 - 16.8).

Dal punto di vista fenotipico i pazienti del sottogruppo Chapel 1 (infection only) sono stati 35, pari al 59.3% del totale mentre, la rimanente parte (40.7%), è da inquadrarsi in un fenotipo “complicato”, comprensivo della classificazione Chapel, 2 (citopenia autoimmune), Chapel 3 (linfoproliferazione) o Chapel 4 (enteropatia) con alcuni pazienti che presentavano caratteristiche overlap tra questi 3 gruppi.

In merito alle complicanze della patologia, il 38% dei pazienti presenta problematiche di tipo allergico, il 36% ha complicanze autoimmuni (talvolta multiple), tra cui quelle maggiormente rappresentate sono a livello della crisi ematica con neutropenia (9%) e piastrinopenia autoimmune (7%), dermatologiche con psoriasi (11%) e vitiligine (5%) o altre patologie autoimmuni (32%).

Per quanto riguarda le bronchiectasie queste sono state rilevate nel 17% dei pazienti in esame, mentre la presenza di neoplasia è del 22%.

In merito al trattamento della CVID, pressoché la totalità dei pazienti è sottoposto a terapia sostitutiva con immunoglobuline (n=49; 90.7%) di cui solo 3 pazienti (6.1%) unicamente con Ig vena mentre, i restanti 46 pazienti, sono egualmente distribuiti tra terapia con solo Ig sottocute (n=23; 46.9%) e trattamento combinato con Ig sottocute e Ig vena (n=23; 46.9%).

Tabella V. Caratteristiche immunologiche anamnestiche (n =59)

Variabili	Valori
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	32.5 (22 - 43.5)
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	44 (33.5 - 54)
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	8.5 (3.0 - 16.8)
Fenotipo "infection only" Chapel 1 [n] (%)	35 (59.3)
Fenotipo "complicato" Chapel 2, 3, 4 [n] (%)	24 (40.7)
Chapel 2	3 (12.5)
Chapel 3	7 (29.2)
Chapel 4	5 (20.8)
Chapel 2+3	7 (29.2)
Chapel 2+3+4	2 (8.3)
Allergia [n] (%)	21 (38)
Autoimmunità [n] (%)	20 (36)
Bronchiectasie [n] (%)	17 (30)
Splenomegalia [n] (%)	16 (29)
GLILD [n] (%)	12 (22)
Neoplasia [n] (%)	12 (22)
Epatomegalia [n] (%)	6 (11)
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	49 (90.7)
Ig endovena [n] (%)	3 (6.1)
Ig sottocute [n] (%)	23 (46.9)
Ig endovena + Ig sottocute [n] (%)	23 (46.9)
Terapia con glucocorticoidi [n] (%)	13 (22.8)
Profilassi antibiotica [n] (%)	7 (12)
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	8 (14)

Le caratteristiche immunologiche bioumorali, con i dati relativi agli indici di flogosi, all'immunofenotipo linfocitario comprensivo di classificazione EUROclass e dei livelli di immunoglobuline circolanti (IgG, IgA, IgM), al momento della diagnosi e durante il follow-up, dei pazienti con CVID sono riassunte nella Tabella VI.

La PCR mediana della popolazione in studio è lievemente incrementata rispetto alla normalità 2.75 mg/dl (RIQ 1.08 - 3.80).

Come atteso i valori di IgG sono nettamente ridotti alla prima rilevazione con mediana IgG 383.0 mg/dl (RIQ 241 - 486) e successivamente sono incrementati in

corso di terapia sostitutiva, anche se restano ai limiti inferiori dei range di riferimento con mediana IgG 822.0 mg/dl (RIQ 665 - 925). I livelli delle altre immunoglobuline alla diagnosi sono inferiori alla norma e non subiscono sostanziali variazioni nel corso del trattamento.

I valori di leucociti e linfociti rientrano nei range di normalità: leucociti 4996/mm³ (RIQ 4400 - 6500); linfociti 1688/mm³ (RIQ 1328 - 2401).

Tabella VI. Esami bioumorali immunologici al momento del reclutamento (n =59)

Variabili	Valori
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	2.75 (1.08 - 3.80)
IgG alla diagnosi, mediana [mg/dl] (RIQ)	383 (241 - 486)
IgA alla diagnosi, mediana [mg/dl] (RIQ)	25 (7 - 59)
IgM alla diagnosi, mediana [mg/dl] (RIQ)	29.0 (16.5 - 41.8)
IgG al follow-up, mediana [mg/dl] (RIQ)	822 (665 - 925)
IgA al follow-up, mediana [mg/dl] (RIQ)	21 (10 - 44)
IgM al follow-up, mediana [mg/dl] (RIQ)	27.0 (15 - 55)
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	4996 (4400 - 6500)
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1688 (1328 - 2401)
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	77 (71.3 - 84.8)
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	44.5 (39.3 - 51.0)
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	32 (27 - 39)
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.5 (1.0 - 1.9)
Linfociti granulati CD3+CD56+, mediana [%] (RIQ)	14 (6.0 - 21.5)
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	5 (2.7 - 9.0)
Linfociti B naïve CD27IgMIgD, mediana [%] (RIQ)	75.7 (60.9 - 84.7)
Linfociti marginal zone CD27IgMIgD, mediana [%] (RIQ)	11.5 (5.4 - 24.5)
Linfociti switched memory CD27IgMIgD [%] (RIQ)	5 (2.2 - 8.6)
Linfociti transitional CD38IgM, mediana [%] (RIQ)	0.9 (0.1 - 2.2)
Plasmoblasti CD38IgM, mediana [%] (RIQ)	0.1 (0 - 0.2)
Linfociti B activated CD21low_CD38low, mediana [%] (RIQ)	5.4 (3.5 - 7.8)

Le caratteristiche cardiovascolari della popolazione presa in esame sono riassunte in Tabella VII. Si evidenziano 19 pazienti affetti da ipertensione arteriosa (32.2%), tutti in trattamento antiipertensivo; 7 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (11.9%) di cui 5 sono in terapia ipoglicemizzante (8.5%); 30 pazienti dislipidemicici (50.8%) di cui 8 sono in terapia ipolipemizzante (13.6%). I pazienti con Sindrome Metabolica sono 21 (35.6%) mentre 4 pazienti sono affetti da insufficienza renale cronica (6.8%).

Le complicanze cardiovascolari tra i pazienti studiati sono le seguenti: 6 pazienti con danno d'organo (10.2%) e 3 pazienti che sono andati incontro ad eventi cardiovascolari (5.1%) di cui 2 di tipo tromboembolico (3.4%) e uno di tipo ischemico cerebrale su base aterotrombotica (1.7%). I pazienti che seguono una terapia antiaggregante sono risultati 7 (11.9%).

Tabella VII. Caratteristiche cardiovascolari al momento del reclutamento (n =59)

Variabili	Valori
Ipertensione Arteriosa [n] (%)	19 (32.2)
Terapia antipertensiva [n] (%)	19 (32.2)
Diabete Mellito [n] (%)	7 (11.9)
Terapia ipoglicemizzante [n] (%)	5 (8.5)
Dislipidemia [n] (%)	30 (50.8)
Terapia ipolipemizzante [n] (%)	8 (13.6)
Sindrome Metabolica [n] (%)	21 (35.6)
Insufficienza Renale Cronica [n] (%)	4 (6.9)
Danno d'organo [n] (%)	6 (10.2)
Arteriopatia dei TSA	4 (6.8)
Arteriopatia obliterante degli arti inferiori	1 (1.7)
Cardiopatia ipertrofica	3 (5.1)
Eventi cardiovascolari [n] (%)	3 (5.1)
Ictus/TIA	1 (1.7)
Ischemia cardiaca	0 (0)
Tromboembolia polmonare	2 (3.4)
Terapia antiaggregante [n] (%)	7 (11.9)

Dal punto di vista bioumorale la Tabella VIII mostra i valori rilevati al momento del reclutamento dei pazienti della coorte di studio. I valori di funzione renale e l'eGFR risultano mediamente nei limiti di norma con creatinina 0.79 mg/dl (RIQ

0.700 - 0.92); eGFR 91.0 ml/min/1.73 m² (RIQ 79 - 104). Si segnalano solo 4 pazienti nello Stadio 3a/3b e nessun paziente a stadi più avanzati.

Il profilo lipidico non è ottimale, in quanto sono stati rilevati valori superiori alle raccomandazioni delle linee guida, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare, con colesterolo LDL di 126.0 mg/dl (RIQ 98 - 150). Infine, i valori mediani riscontrati di glicemia a digiuno sono ai limiti superiori di norma ovvero 94.5 mg/dl (RIQ 85 - 107), ed emoglobina glicata normale.

Tabella VIII. Esami biomorali per l'inquadramento cardiovascolare al reclutamento (n =59)

Variabili	Valori
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.79 (0.70 - 0.92)
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	91.0 (79 - 104)
Classificazione KDIGO [n] (%)	
Stadio 1	31 (52.5)
Stadio 2	17 (28.8)
Stadio 3a	3 (5.1)
Stadio 3b	1 (1.7)
Colesterolo totale, mediana [mg/dl] (RIQ)	199.0 (164 - 229)
Colesterolo HDL [mg/dl] (RIQ)	55.0 (44 - 61)
Trigliceridi, mediana [mg/dl] (RIQ)	98.0 (72.5 - 118)
Colesterolo LDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	126 (98 - 150)
Glicemia a digiuno, mediana [mg/dl] (RIQ)	94.5 (85 - 107)
HbA1c, mediana [mmol/mol] (RIQ)	38.0 (34 - 41)

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti allo studio dei parametri vascolari alla ricerca di danno d'organo subclinico. I risultati sono riassunti in Tabella IX. In particolare, si evidenzia la presenza di valori nei limiti di Pulse Wave Analysis (PWA) sisto-diastolica: SBP 117.0 mmHg (RIQ 111 - 132), DBP 77.0 mmHg (RIQ 72.5 - 84.5) e PP 41.0 mmHg (RIQ 35 - 47) con AI 37.0% (RIQ 27.5 - 44).

I valori di Pulse Wave Velocity (PWV) rilevati sono nei limiti di norma: 6.0 m/s (RIQ 5.40 - 6.68).

I valori di spessore medio-intimale carotideo mediano e massimo, escludendo dall'analisi i soggetti con vasculopatia dei tronchi sovraortici (n=4), sono risultati fisiologici con rispettivamente IMT medio 0.6 mm (RIQ 0.5 - 0.6) e IMT max 0.6 mm (RIQ 0.5 - 0.6).

Tabella IX. Parametri di danno d'organo subclinico rilevato con SphygmoCor (n =59)

Variabili	Valore
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	117 (111 - 132)
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	77.0 (72.5 - 84.5)
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	41.0 (35 - 47)
PWA HR, mediana [mmHg] (RIQ)	71.0 (62.5 - 81.0)
PWA AIx, mediana [%] (RIQ)	37.0 (27.5 - 44.0)
PWV, mediana [m/s] (RIQ)	6.0 (5.40 - 6.68)
IMT medio, mediana [mm] (RIQ)	0.6 (0.5 - 0.6)
IMT max, mediana [mm] (RIQ)	0.6 (0.5 - 0.7)

2. Confronto tra pazienti normopeso e sovrappeso/obesi

La popolazione dello studio è stata suddivisa in base al BMI per valutare eventuali differenze delle caratteristiche immunologiche e cardiovascolari. I soggetti idonei per l'analisi sono stati 48 di cui 26 normopeso ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) e 22 sovrappeso/obesi ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con danno d'organo cardiovascolare già presente al baseline (n=4).

La Tabella X mostra le principali caratteristiche immunologiche delle due popolazioni. In particolare, emerge che i pazienti normopeso sono significativamente più giovani rispetto all'altro gruppo ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$: età 46.5 anni, RIQ 35.0 - 58.5; $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: età 59.5 anni, RIQ 50.8 - 65.8; $p=0.002$).

L'analisi inoltre mostra che l'età media alla diagnosi e il ritardo diagnostico sono significativamente differenti tra i due gruppi mentre l'età di esordio è paragonabile. Il gruppo normopeso giunge alla diagnosi di CVID più precocemente e quindi con minor ritardo (3.5 anni, RIQ 1.0 - 9.2) rispetto alla popolazione sovrappeso/obesa (10.5 anni, RIQ 6.2 - 33.2; $p=0.010$).

Dal punto di vista delle complicanze della malattia immunologica non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi mentre, dal punto di vista bioumorale, l'unico dato di rilievo è un incremento dei valori di PCR nel gruppo con $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (PCR $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$: 1.6 mg/dl, RIQ 0.8 - 2.9; PCR $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: 2.8 mg/dl, RIQ 1.8 - 4.2; $p=0.014$).

Tabella X. Caratteristiche immunologiche dei pazienti suddivise in base al BMI (<25 o ≥25 kg/m²)

Variabile	BMI<25 kg/m ² (n tot=26)	BMI≥25 kg/m ² (n tot=22)	P
Età, mediana [anni], (RIQ)	46.5 (35 - 58.0)	59.5 (50.8 - 65.8)	0.002
Sesso femminile [n] (%)	15 (57.7)	16 (72.7)	0.368
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	31.0 (21.8 - 44.2)	33.5 (26.5 - 40.0)	0.918
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	33 (30 - 45.8)	45.5 (42.8 - 51)	0.013
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	3.5 (1.0 - 9.2)	10.5 (6.2 - 33.2)	0.010
Fenotipo "infection only" Chapel 1 [n] (%)	15 (57.7)	14 (63.6)	0.771
Allergia [n] (%)	11 (42.3)	7 (31.8)	0.555
Autoimmunità [n] (%)	11 (42.3)	5 (22.7)	0.221
Bronchiectasie [n] (%)	6 (23.1)	10 (45.5)	0.131
Splenomegalia [n] (%)	7 (26.9)	7 (33.3)	0.752
Neoplasia [n] (%)	5 (19.2)	6 (28.6)	0.505
GLILD [n] (%)	4 (15.4)	6 (27.3)	0.478
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	6 (23.1)	6 (27.3)	0.751
Terapia steroidea [n] (%)	24 (92.3)	19 (95.0)	1.000
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (11.5)	3 (13.6)	1.000
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	4 (15.4)	3 (13.6)	1.000
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	1.6 (0.8 - 2.9)	2.8 (1.8 - 4.2)	0.028
IgG, mediana [mg/dl] (RIQ)	363 (208 - 472)	390 (319-523)	0.579
IgA, mediana [mg/dl] (RIQ)	17.5 (7.8 - 43.2)	30.0 (7.2 - 84.5)	0.208
IgM, mediana [mg/dl] (RIQ)	33.0 (19.0 - 41.0)	30.0 (8.5 - 49.5)	0.645
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	4875.0 (4300.0 - 5712.5)	4900.0 (4600.0 - 6800.0)	0.760
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1862.0 (1456.0 - 2511.5)	1426.0 (1240.0 - 1910.0)	0.163
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	77.5 (72.5 - 84.0)	75.0 (69.2 - 78.8)	0.523
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	44.5 (38.0 - 51.5)	42.5 (39.2 - 46.8)	0.523
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	32.0 (27.0 - 38.2)	31.5 (26.0 - 38.5)	0.628
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.5 (0.8 - 1.9)	1.1 (1.0 - 1.8)	0.929
Linfociti granulati CD3+CD57+, mediana [%] (RIQ)	12.0 (4.0 - 18.0)	14.5 (7.2 - 22.0)	0.173
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	7.0 (2.3 - 9.0)	5.3 (2.8 - 9.4)	0.685

La presenza di differenza tra le due popolazioni è stata valutata anche dal punto di vista dei principali fattori di rischio cardiovascolari, sia anamnestici che laboratoristici. La Tabella XI riassume le caratteristiche prese in esame.

Come atteso i pazienti normopeso sono meno frequentemente ipertesi e hanno valori pressori mediamente più bassi (Ipertensione BMI < 25 kg/m²: 11.5%; Ipertensione BMI ≥ 25 kg/m²: 59.1%; p=0.001). Anche per quanto riguarda la presenza di Sindrome Metabolica i soggetti normopeso hanno una prevalenza significativamente inferiore (Sdr Metabolica BMI < 25 kg/m²: 20.8%; Sdr Metabolica BMI ≥ 25 kg/m²: 65%; p=0.008).

In merito agli esami bioumorali i dati rilevati nella nostra popolazione sono in linea con quanto previsto. In particolare, i soggetti con BMI ≥ 25 kg/m² presentano un profilo metabolico significativamente peggiore rispetto ai normopeso sia in termini di livelli di colesterolo LDL, trigliceridi che di glicemia e HbA1c.

Il controllo pressorio, come atteso, è risultato migliore nei pazienti normopeso (PAS BMI < 25 kg/m²: 125.0 mmHg, RIQ 115.5 - 130.0; PAS BMI ≥ 25 kg/m²: 136.0 mmHg, RIQ 123.0 - 144.8; p=0.003 e PAD BMI < 25 kg/m²: 75.5 mmHg, RIQ 70.0 - 80.0; PAD BMI ≥ 25 kg/m²: 83.0 mmHg, RIQ 75.5 - 86.0; p=0.025).

L'analisi strumentale mediante SphygmoCor[®] XCEL per valutare il danno d'organo subclinico mostra un significativo incremento di tutti i parametri della PWA ad eccezione della PWA HR.

Come atteso tale dato si conferma anche per quanto riguarda i valori di PWV che risultano significativamente inferiori nei pazienti normopeso (PVW BMI < 25 kg/m²: 5.8 m/s, RIQ 5.0 - 6.4; PVW BMI ≥ 25 kg/m²: 6.7 m/s, RIQ 6.0 - 7.6; p=0.001), al contrario, non vi è differenza statisticamente significativa nella misura dell'IMT medio carotideo (IMT medio BMI < 25 kg/m²: 0.5 mm, RIQ 0.4 - 0.6; PVW BMI ≥ 25 kg/m²: 0.6 mm, RIQ 0.5 - 0.7; p=0.238) (Figura 13).

Tabella XI. Caratteristiche cardiovascolari dei pazienti suddivise in base al BMI (<25 o ≥25 kg/m²)

Variabile	BMI<25 kg/m² (n tot=26)	BMI≥25 kg/m² (n tot=22)	P
Tabagismo [n] (%)			0.677
No	16 (61.5)	15 (68.2)	
Sì	3 (11.5)	1 (4.5)	
Ex	7 (26.9)	6 (27.3)	
Dislipidemia [n] (%)	11 (42.3)	15 (68.2)	0.133
Diabete Mellito [n] (%)	1 (4.0)	3 (13.6)	0.511
Ipertensione Arteriosa [n] (%)	3 (11.5)	13 (59.1)	0.001
Sindrome Metabolica [n] (%)	5 (20.8)	13 (65.0)	0.008
Insufficienza Renale Cronica [n] (%)	2 (7.7)	2 (9.1)	1.000
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.638
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	98.5 (81.5 - 105.5)	89.0 (78.2 - 102.5)	0.260
Colesterolo totale, mediana [mg/dl] (RIQ)	192.0 (162.8 - 228.0)	204.0 (183.0 - 236.5)	0.372
Colesterolo LDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	110.5 (91.0 - 135.2)	141.0 (127.0 - 158.0)	0.035
Colesterolo HDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	56.5 (53.0 - 62.2)	48.0 (41.0 - 61.5)	0.098
Trigliceridi, mediana [mg/dl] (RIQ)	79.0 (65.0 - 96.5)	116.0 (91.0 - 143.5)	0.005
Glicemia, mediana [mg/dl] (RIQ)	89.0 (84.0 - 101.0)	98.5 (92.2 - 116.8)	0.029
HbA1c, mediana [mmol/mol] (RIQ)	34.5 (32.8 - 38.2)	39.0 (37.0 - 44.5)	0.010
Pressione arteriosa sistolica, mediana [mmHg] (RIQ)	125.0 (115.5 - 130.0)	136.0 (123.0 - 144.8)	0.003
Pressione arteriosa diastolica, mediana [mmHg] (RIQ)	74.0 (70.0 - 77.8)	82.0 (75.2 - 84.0)	0.015
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	113.0 (103.0 - 121.8)	129.5 (118.2 - 136.5)	<0.001
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	75.5 (70.0 - 80.0)	83.0 (75.5 - 86.0)	0.025
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	36.5 (32.2 - 43.8)	44.5 (39.2 - 60.0)	0.013
PWA HR, mediana [bpm] (RIQ)	70.5 (63.2 - 80.0)	72.0 (63.0 - 81.0)	0.836
PWA AIx, mediana [%] (RIQ)	32.5 (24.0 - 41.8)	42.0 (36.0 - 46.0)	0.024

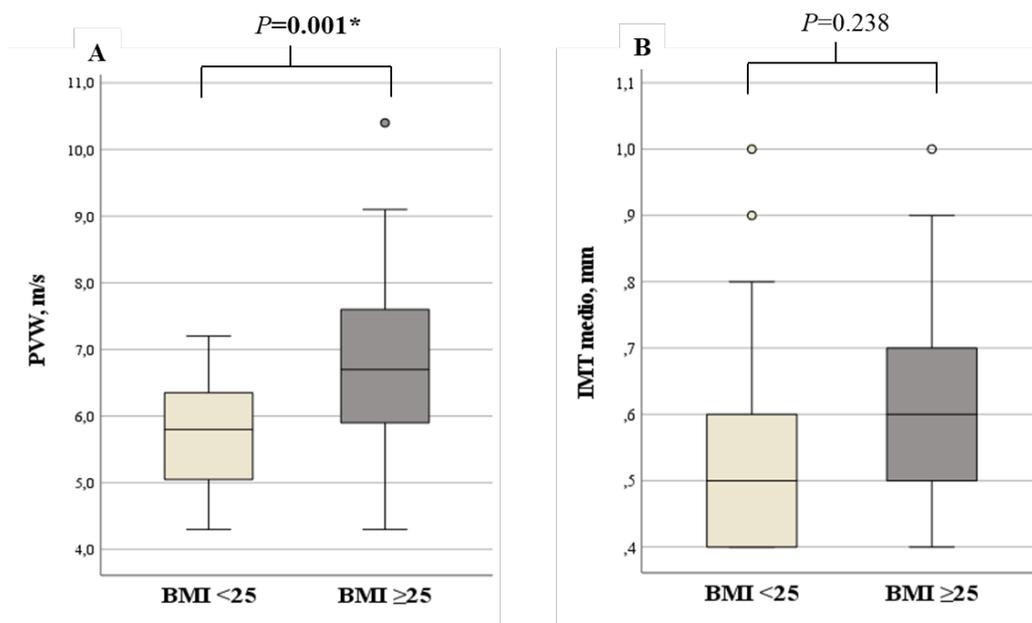


Figura 13. A) Confronto della PVW tra pazienti con BMI < 25 Kg/m² e BMI ≥ 25 Kg/m²; B) Confronto dell'IMT medio tra pazienti con BMI < 25 Kg/m² e BMI ≥ 25 Kg/m²

3. Confronto tra pazienti normotesi ed ipertesi

La popolazione dello studio è stata suddivisa in base alla presenza/assenza di Iperensione Arteriosa per valutare l'impatto di questo fattore di rischio cardiovascolare nella nostra coorte di pazienti. I soggetti idonei per l'analisi sono stati 53 di cui 36 sono risultati normotesi e 17 ipertesi, tutti in trattamento antiipertensivo.

La Tabella XIV mostra le principali caratteristiche immunologiche delle due popolazioni. In particolare, emerge che i pazienti normotesi sono significativamente più giovani di quelli ipertesi (normotesi: età 49 anni, RIQ 37.2 - 57.2; ipertesi: età 62 anni, RIQ 59.0 - 69.0; $p < 0.001$).

L'analisi inoltre mostra che la mediana dell'età all'esordio dei sintomi è significativamente differente tra i due gruppi. Il gruppo normoteso ha comparsa della sintomatologia immunologica più precocemente rispetto alla popolazione ipertesa mentre non vi è differenza significativa nel ritardo diagnostico.

Non emergono altre differenze statisticamente significative tra i due gruppi, eccetto che dal punto di vista del profilo fenotipico linfocitario, dove l'unico di rilievo è un aumento percentuale dei Linfociti granulati nel gruppo dei pazienti con ipertensione (Linfociti granulati normotesi: 12.5%, RIQ 5.0 - 18.0; Linfociti granulati ipertesi: 21.0%, RIQ 9.8 - 26.5; $p = 0.03$).

Tabella XII. Caratteristiche immunologiche dei pazienti suddivise in base alla presenza/assenza di Ipertensione Arteriosa

Variabili	Normotesi (n tot=36)	Ipertesi (n tot=17)	P
Età, mediana [anni] (RIQ)	49.0 (37.2 - 57.2)	62.0 (59.0 - 69.0)	<0.001
Sesso femminile [n] (%)	24 (66.7)	10 (58.8)	0.760
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	27.0 (15.0 - 36.0)	41.0 (33.5 - 44.5)	0.006
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	39.5 (31.5 - 45.2)	47.5 (44.8 - 54.5)	<0.001
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	7.0 (2.0 - 20.0)	10.0 (4.5 - 12.0)	0.547
Fenotipo "infection only" Chapel 1 [n] (%)	20 (55.6)	11 (64.7)	0.566
Allergia [n] (%)	13 (37.1)	7 (41.2)	1.000
Autoimmunità [n] (%)	13 (37.1)	5 (29.4)	0.758
Bronchiectasie [n] (%)	10 (28.6)	6 (35.3)	0.751
Splenomegalia [n] (%)	9 (26.5)	6 (35.3)	0.532
Neoplasia [n] (%)	5 (14.7)	7 (41.2)	0.076
GLILD [n] (%)	6 (16.7)	6 (35.3)	0.167
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	7 (19.4)	6 (35.3)	0.306
Terapia steroidea [n] (%)	29 (87.9)	16 (94.1)	0.650
Profilassi antibiotica [n] (%)	5 (14.3)	2 (11.8)	1.000
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	6 (17.1)	2 (11.8)	1.000
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	2.9 (0.9 - 3.7)	1.7 (1.5 - 3.5)	0.718
IgG, mediana [mg/dl] (RIQ)	384 (208 - 472)	385 (292 - 523)	0.727
IgA, mediana [mg/dl] (RIQ)	26.5 (8.0 - 47.0)	28.5 (7.0 - 84.5)	0.545
IgM, mediana [mg/dl] (RIQ)	30.0 (19.0 - 41.0)	33.0 (12.0 - 49.5)	0.944
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	5070 (4350 - 7050)	4900 (4600 - 5500)	0.634
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1742.5 (1400.5 - 2519.2)	1680 (1323 - 1910)	0.251
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	77.0 (73.0 - 84.5)	76.0 (69.0 - 85.0)	0.621
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	45.0 (40.0 - 53.0)	43.0 (33.0 - 49.0)	0.303
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	30.5 (26.0 - 37.2)	33.0 (29.0 - 42.0)	0.366
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.7 (1.1 - 1.9)	1.0 (0.9 - 1.5)	0.064
Linfociti granulati CD3+CD57+, mediana [%] (RIQ)	12.5 (5.0 - 18.0)	21.0 (9.8 - 26.5)	0.030
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	6.2 (3.2 - 9.0)	3.9 (2.7 - 7.0)	0.285

La Tabella XV riassume le caratteristiche della popolazione ipertesa e normotesa anche dal punto di vista dei principali fattori di rischio cardiovascolari.

Per quanto riguarda i valori di BMI e circonferenza vita c'è una differenza significativa tra i due gruppi, in particolare nei normotesi i valori sono inferiori rispetto a quelli degli ipertesi (BMI: $p=0.003$; circonferenza vita: $p=0.004$).

Tale differenza tra normotesi e ipertesi, come atteso, si mantiene anche analizzando la prevalenza di dislipidemia e Sindrome metabolica che è significativamente maggiore nella popolazione ipertesa.

Nonostante ciò, dal punto di vista biochimico non emergono differenze significative nei livelli di colesterolo totale ($p=0.276$) colesterolo HDL ($p=0.082$) e colesterolo LDL ($p=0.500$) mentre i valori dei trigliceridi mostrano una differenza rilevante tra i due gruppi ($p=0.039$). Anche i livelli di glicemia sono significativamente peggiori negli ipertesi rispetto ai normotesi ($p=0.021$).

Dal punto di vista della valutazione della funzione renale, anche la mediana di valori di eGFR è significativamente più bassa nei soggetti ipertesi (eGFR $p=0.013$).

I valori pressori riscontrati nei due gruppi sono nei limiti di norma ma significativamente differenti e più elevati nel gruppo di ipertesi per quanto riguarda i valori sistolici ($p=0.010$) mentre sono ai limiti della rilevanza statistica per i valori di pressione diastolica ($p=0.057$).

Il dato strumentale rilevato con SphygmoCor[®] XCEL, come atteso evidenzia livelli di PWA sistolica e PP significativamente inferiori nei pazienti normotesi, mentre i restanti parametri sono sovrapponibili.

Infine, la Figura 14 mostra il box plot relativo ai valori di PVW e IMT medio dei due gruppi. Per quanto riguarda la PVW il dato è significativamente differente tra i due gruppi con una rigidità arteriosa superiore nei pazienti ipertesi (PVW normotesi: 5.8 m/s, RIQ 5.3 - 6.5; PVW ipertesi: 6.5 m/s, RIQ 6.0 - 7.7; $p=0.003$). Al contrario i valori di IMT medio non differiscono significativamente tra le due popolazioni (IMT medio normotesi: 0.6 mm, RIQ 0.5 - 0.7; IMT medio ipertesi: 0.5 mm; RIQ 0.5 - 0.6; $p=0.977$).

Tabella XIII. Caratteristiche cardiovascolari dei pazienti suddivise in base alla presenza/assenza di Ipertensione Arteriosa

Variabili	Normotesi (n tot=36)	Ipertesi (n tot=17)	p
BMI [kg/m ²] mediana, (RIQ)	22.7 (20.7 - 25.3)	27.3 (25.9 - 29.8)	0.003
BMI ≥ 25 kg/m ² [n] (%)	89.3 (14.1)	101.5 (11.4)	0.008
Circonferenza vita [cm] mediana (RIQ)	90.0 (78.0-98.0)	103.5 (96.0-109.5)	0.004
Tabagismo [n] (%)			0.126
No	25 (69.4)	10 (58.8)	
Sì	4 (11.1)	0 (0.0)	
Ex	7 (19.4)	7 (41.2)	
Dislipidemia [n] (%)	13 (36.1)	13 (76.5)	0.014
Diabete Mellito [n] (%)	1 (2.9)	4 (23.5)	0.061
Sindrome Metabolica [n] (%)	8 (25.8)	11 (68.8)	0.011
Insufficienza Renale Cronica [n] (%)	1 (2.8)	3 (17.6)	0.175
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.8 (0.7 - 0.8)	0.9 (0.8 - 0.9)	0.101
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	100.0 (85.0 - 104.5)	81.0 (70.0 - 91.0)	0.013
Colesterolo totale, mediana [mg/dl] (RIQ)	175.0 (159.5-230.5)	207.0 (191.8-225.2)	0.276
Colesterolo LDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	107.0 (92.5 - 145.5)	139.0 (126.5-155.5)	0.082
Colesterolo HDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	56.0 (48.0 - 61.5)	47.0 (42.5 - 60.8)	0.500
Trigliceridi, mediana [mg/dl] (RIQ)	81.0 (68.0 - 109.0)	114.5 (92.2 - 128.0)	0.039
Glicemia, mediana [mg/dl] (RIQ)	89.0 (83.5 - 101.0)	99.0 (93.0 - 116.0)	0.021
HbA1c, mediana [mmol/mol] (RIQ)	36.0 (33.0 - 39.0)	38.0 (35.0 - 44.0)	0.072
Pressione arteriosa sistolica, mediana [mmHg] (RIQ)	125.5 (118 - 134.2)	135 (129 - 145)	0.010
Pressione arteriosa diastolica, mediana [mmHg] (RIQ)	75.0 (72.0 - 79.0)	84.0 (75.0 - 85.0)	0.057
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	115. (107.8-123.8)	129 (117-137)	0.009
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	76.5 (71.8 - 82.0)	84.0 (76.0 - 87.0)	0.088
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	37.5 (32.0 - 44.2)	47.0 (42.0 - 61.0)	0.007
PWA HR, mediana [bpm] (RIQ)	71.0 (62.0 - 80.2)	69.0 (66.0 - 82.0)	0.661
PWA AIx, mediana [%] (RIQ)	33.0 (24.8 - 42.0)	42.0 (35.0 - 46.0)	0.057

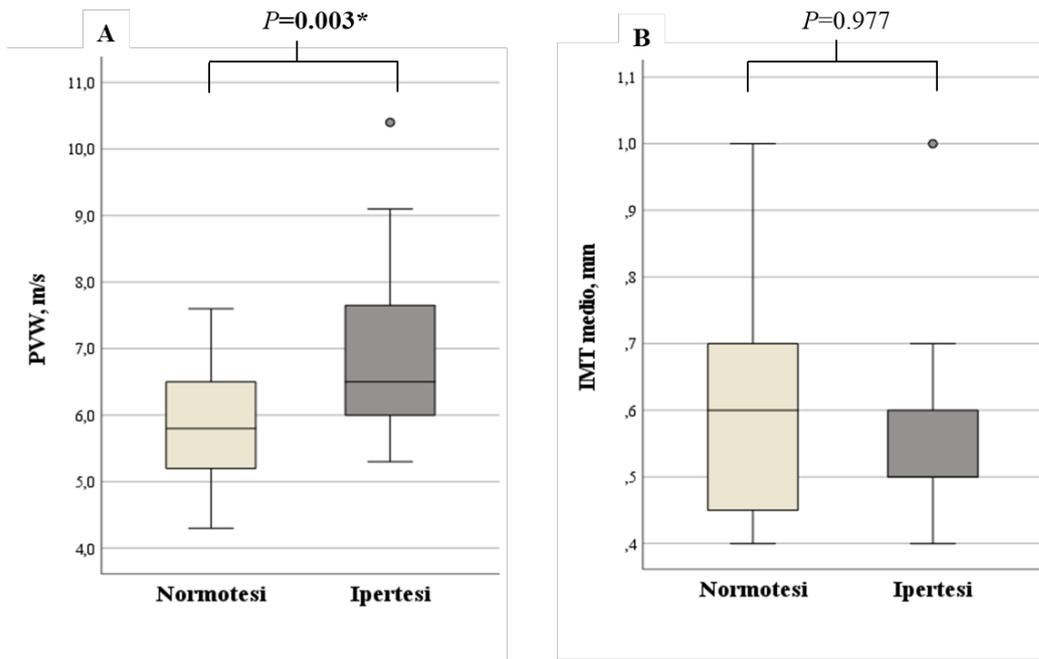


Figura 14. A) Confronto della PVW tra pazienti normotesi e ipertesi; B) Confronto dell'IMT medio tra pazienti normotesi e ipertesi

4. Confronto tra pazienti dislipidemicici e non dislipidemicici

La popolazione dello studio è stata suddivisa in base alla presenza/assenza di Dislipidemia per valutare eventuali differenze delle caratteristiche immunologiche e cardiovascolari. I soggetti idonei per l'analisi sono stati 53 di cui 26 con Dislipidemia e 27 senza Dislipidemia.

La Tabella XVII mostra le principali caratteristiche immunologiche delle due popolazioni: si evidenzia che non è presente nessuna differenza statisticamente significativa tra le due.

A differenza che nelle popolazioni precedentemente confrontate l'età di esordio dei sintomi e il ritardo diagnostico sono statisticamente sovrapponibili tra i due gruppi presi in esame.

Anche dal punto di vista bioumorale le popolazioni sono simili, sia in termini di indici di flogosi (PCR: $p=0.511$), valori delle classi immunoglobuliniche e immunofenotipo linfocitario all'esordio.

Tabella XIV. Proprietà immunologiche dei pazienti suddivise in base alla presenza/assenza di Dislipidemia

Variabili	No Dislipidemia (n tot=27)	Sì Dislipidemia (n tot=26)	p
Età, mediana [anni] (RIQ)	50.0 (39.0 - 59.0)	58.0 (47.5 - 64.8)	0.121
Sesso femminile [n] (%)	16 (59.3)	18 (69.2)	0.569
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	28.0 (21.0 - 42.0)	33.0 (25.0 - 42.5)	0.827
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	42.0 (32.0 - 51.0)	44.0 (40.0 - 50.0)	0.448
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	7.0 (3.0 - 18.0)	9.0 (2.0 - 15.0)	0.924
Fenotipo "infection only" Chapel 1 [n] (%)	15 (55.6)	16 (61.5)	0.782
Allergia [n] (%)	11 (42.3)	9 (34.6)	0.776
Autoimmunità [n] (%)	9 (34.6)	9 (34.6)	1.000
Bronchiectasie [n] (%)	10 (38.5)	6 (23.1)	0.368
Splenomegalia [n] (%)	10 (38.5)	5 (20.0)	0.220
Neoplasia [n] (%)	5 (19.2)	7 (28.0)	0.523
GLILD [n] (%)	8 (29.6)	4 (15.4)	0.327
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	6 (22.2)	7 (26.9)	0.757
Terapia steroidea [n] (%)	22 (88.0)	23 (92.0)	1.000
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (11.5)	4 (15.4)	1.000
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	4 (15.4)	4 (15.4)	1.000
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	2.0 (0.9 - 3.0)	2.7 (1.6 - 3.7)	0.511
IgG, mediana [mg/dl] (RIQ)	383.0 (273.8 - 445.8)	424.0 (236.8 - 544.2)	0.480
IgA, mediana [mg/dl] (RIQ)	24.0 (8.0 - 35.0)	44.0 (7.0 - 74.0)	0.201
IgM, mediana [mg/dl] (RIQ)	31.5 (22.0 - 46.0)	32.0 (15.5 - 43.2)	0.870
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	5725.0 (4552.5 - 7025.0)	4810.0 (4300.0 - 5350.0)	0.304
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1775.0 (1328.0 - 2376.5)	1668.0 (1371.0 - 2099.2)	0.911
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	81.5 (72.5 - 87.2)	76.0 (69.0 - 78.0)	0.089
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	45.0 (40.8 - 51.5)	43.0 (38.0 - 51.0)	0.528
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	33.0 (27.8 - 43.2)	30.0 (26.0 - 37.0)	0.267
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.5 (1.0 - 1.8)	1.3 (1.0 - 1.9)	0.964
Linfociti granulati CD3+CD57+, mediana [%] (RIQ)	14.0 (5.0 - 21.0)	10.0 (7.0 - 22.0)	1.000
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	50.0 (39.0 - 59.0)	58.0 (47.5 - 64.8)	0.121

Per quanto riguarda i principali fattori di rischio cardiovascolari, sia anamnestici che laboratoristici, i rilievi presi in esame sono riassunti nella Tabella XVIII.

In particolare, emerge che il BMI e la circonferenza vita non differiscono statisticamente nei due gruppi (BMI: $p=0.072$; circonferenza vita: $p=0.466$)

Come atteso i pazienti con dislipidemia sono più frequentemente ipertesi ($p=0,014$) ma non presentano differenze significative nella prevalenza di diabete mellito ($p=0.1000$) e sindrome metabolica ($p=0.544$).

In merito agli esami bioumorali non sono stati introdotti nell'analisi i valori del profilo lipidico poiché la maggioranza dei pazienti dislipidemici non è in trattamento ipocolesterolemizzante. Per quanto concerne gli altri esami si osserva una differenza significativa nei valori di glicemia di emoglobina glicata (HbA1c no Dislipidemia: 87.0 mmol/mol, RIQ 82.2 - 99.8; HbA1c sì Dislipidemia: 38.5 mmol/mol, RIQ 35 - 41.8; $p=0.024$).

In merito alla funzione renale invece non sono emerse differenze nei valori di creatinina ($p=0.764$) e di clearance ($p=0.516$).

In merito ai valori pressori periferici e ai rilievi pressori centrali sistolici, riscontrati a mediamente mediante SphygmoCor[®] XCEL, l'unico dato rilevate anche se ai limiti della significatività statistica è in valore di PWA SBP ($p=0.044$).

La Figura 15 infine mostra il box plot dei rilievi di PVW e IMT medio dei due gruppi in esame. Anche in queste due popolazioni emerge che la PVW differisce in modo significativo tra pazienti dislipidemici e non, risultando più elevata nei primi (PVW No Dislipidemia: 5.8 m/s, RIQ 5.3 - 6.3; PVW Sì Dislipidemia: 6.3 m/s, RIQ 5.9 - 7.4; $p= 0.041$). Le rilevazioni dell'IMT medio invece non risultano statisticamente rilevanti nei due gruppi in esame (IMT medio No Dislipidemia: 0.6 mm, RIQ 0.5 - 0.7; IMT medio Sì dislipidemia: 0.5 mm, RIQ 0.5 - 0.6; $p= 0.432$)

Tabella XV. Caratteristiche cardiovascolari dei pazienti in base alla presenza/assenza di Dislipidemia

Variabili	No Dislipidemia (n tot=27)	Si Dislipidemia (n tot=26)	P
BMI [kg/m ²] (DS)	22.9 (20.6-25.6)	26.1 (22.3-28.7)	0.072
BMI ≥ 25 kg/m ² [n] (%)	7 (31.8)	15 (57.7)	0.133
Circonferenza vita [cm] (DS)	91.0 (80.0-98.0)	96 (87.8-103.2)	0.466
Tabagismo [n] (%)			0.523
No	18 (66.7)	17 (65.4)	
Si	3 (11.1)	1 (3.8)	
Ex	6 (22.2)	8 (30.8)	
Diabete Mellito [n] (%)	2 (7.7)	3 (11.5)	1.000
Ipertensione Arteriosa [n] (%)	4 (14.8)	13 (50.0)	0.014
Sindrome Metabolica [n] (%)	7 (33.3)	12 (46.2)	0.554
Insufficienza Renale Cronica [n] (%)	2 (7.4)	2 (7.7)	1.000
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.764
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	98.0 (82.0 - 104.0)	90.5 (77.2 - 104.0)	0.516
Glicemia, mediana [mg/dl] (RIQ)	87.0 (82.2 - 99.8)	97 (88.5 - 113.2)	0.019
HbA1c, mediana [mmol/mol] (RIQ)	35.0 (32.8 - 38.2)	38.5 (35 - 41.8)	0.024
Pressione arteriosa sistolica, mediana [mmHg] (RIQ)	126.0 (119.5 - 134.0)	134.0 (120.0 - 142.0)	0.173
Pressione arteriosa diastolica, mediana [mmHg] (RIQ)	75.0 (72.0 - 79.5)	77.0 (73.5 - 84.8)	0.222
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	115.0 (105-124.5)	122.5 (113.2-133.8)	0.047
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	76.0 (71.0 - 82.0)	80.0 (75.0 - 86.0)	0.115
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	37.0 (32.0 - 47.0)	43.0 (36.5 - 47.0)	0.222
PWA HR, mediana [bpm] (RIQ)	70.0 (56.5 - 81.0)	72.5 (67.5 - 81.0)	0.132
PWA AIx, mediana [%] (RIQ)	37.0 (28.5 - 43.5)	36.5 (24.2 - 42.8)	0.972

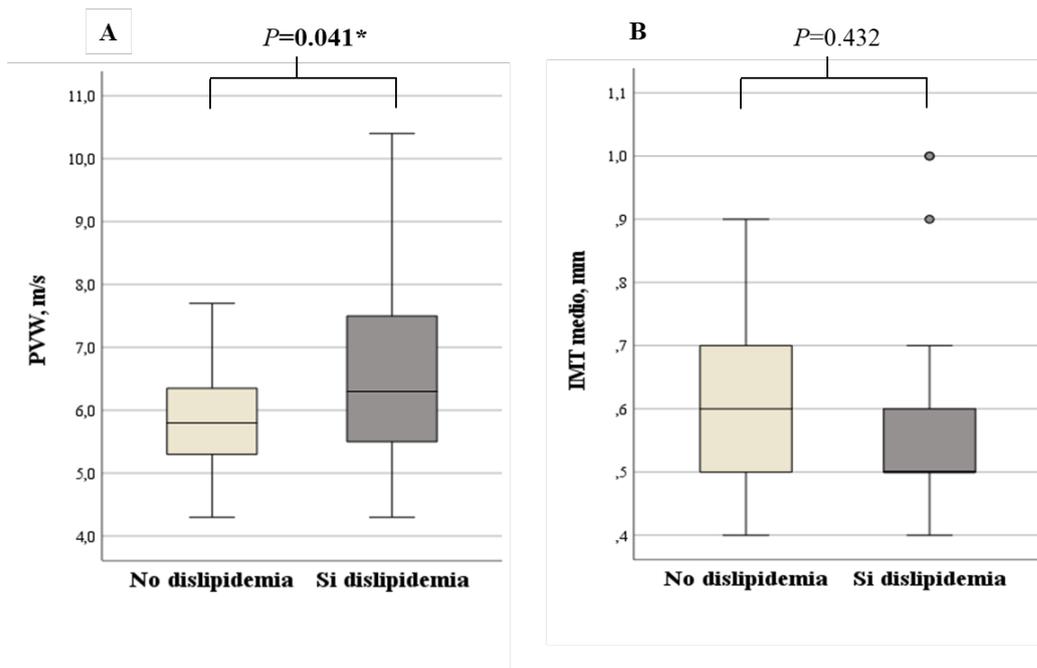


Figura 15. A) Confronto della PVW tra pazienti con Dislipidemia e senza Dislipidemia; B) Confronto dell'IMT medio tra pazienti con Dislipidemia e senza Dislipidemia

5. Confronto tra pazienti con e senza Sindrome Metabolica

La popolazione dello studio è stata suddivisa in base alla presenza/assenza di Sindrome Metabolica (Si Met e No Met) per valutare eventuali differenze delle caratteristiche immunologiche e cardiovascolari. I soggetti idonei per l'analisi sono stati 47 di cui 28 senza Sdr Metabolica e 19 con Sdr Metabolica.

La Tabella XXII mostra le principali caratteristiche immunologiche delle due popolazioni. In particolare, emerge che i pazienti senza Sdr metabolica sono significativamente più giovani rispetto all'altro gruppo (età No Met: 49.0 anni, RIQ 37.2 - 59.0; età Si Met: 60.0 anni, RIQ 56.5 - 63.0; $p=0.006$).

Dal punto di vista delle complicanze della malattia immunologica emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi: la presenza di bronchiectasie o splenomegalia è maggiormente presente nei pazienti con Sindrome Metabolica.

Dal punto di vista biumorale, l'unico dato di rilievo è un incremento dei valori di PCR nel gruppo con Sdr Metabolica (PCR No Met: 1.3 mg/dl, RIQ 0.6 - 2.9; PCR Si Met: 3.0 mg/dl, RIQ 2.0 - 3.9; $p=0.022$).

Tabella XVII. Caratteristiche immunologiche dei pazienti suddivise in base alla presenza/assenza di Sindrome Metabolica

Variabili	No Met (n tot=28)	Si Met (n tot=19)	P
Età, mediana [anni] (RIQ)	49.0 (37.2 - 59.0)	60.0 (56.5 - 63.0)	0.006
Sesso femminile [n] (%)	21 (75.0)	11 (57.9)	0.339
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	28.0 (15.5 - 37.0)	35.0 (31.5 - 42.5)	0.141
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	41.0 (32.0 - 46.8)	46.0 (44.0 - 54.0)	0.012
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	7.0 (2.5 - 15.0)	9.0 (2.8 - 20.5)	0.391
Fenotipo "infection only" Chapel 1 [n] (%)	16 (57.1)	12 (63.2)	0.767
Allergia [n] (%)	11 (40.7)	7 (36.8)	1.000
Autoimmunità [n] (%)	10 (37.0)	7 (36.8)	1.000
Bronchiectasie [n] (%)	5 (18.5)	10 (52.6)	0.025
Splenomegalia [n] (%)	4 (14.8)	9 (50.0)	0.018
Neoplasia [n] (%)	7 (25.9)	4 (22.2)	1.000
GLILD [n] (%)	5 (17.9)	5 (26.3)	0.496
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	6 (21.4)	6 (31.6)	0.506
Terapia steroidea [n] (%)	24 (88.9)	17 (100.0)	0.272
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (11.1)	4 (21.1)	0.424
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	4 (14.8)	2 (10.5)	1.000
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	1.3 (0.6 - 2.9)	3.0 (2.0 - 3.9)	0.022
IgG, mediana [mg/dl] (RIQ)	363.0 (183.0 - 472.0)	385.0 (327.0 - 486.0)	0.419
IgA, mediana [mg/dl] (RIQ)	17.5 (6.8 - 37.2)	45.5 (12.2 - 77.5)	0.101
IgM, mediana [mg/dl] (RIQ)	28.0 (19.0 - 38.0)	33.0 (22.0 - 49.0)	0.618
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	4900.0 (4300.0 - 5875.0)	5100.0 (4652.5 - 6875.0)	0.455
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1710.0 (1386.0 - 2375.0)	1735.5 (1370.5 - 2099.2)	0.768
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	77.0 (73.0 - 84.0)	75.0 (70.0 - 82.8)	0.452
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	48.0 (38.0 - 53.0)	42.5 (37.0 - 46.8)	0.482
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	31.0 (27.0 - 36.0)	30.0 (21.5 - 40.5)	0.758
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.5 (1.0 - 1.9)	1.1 (0.9 - 2.0)	0.851
Linfociti granulati CD3+CD57+, mediana [%] (RIQ)	13.0 (5.0 - 20.5)	14.0 (8.0 - 22.0)	0.631
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	5.5 (2.2 - 9.0)	5.0 (3.1 - 7.5)	0.854

La presenza di differenza tra pazienti con e senza Sdr. Metabolica è stata valutata anche dal punto di vista dei principali fattori di rischio cardiovascolari, sia anamnestici che laboratoristici. La Tabella XXIII riassume le caratteristiche prese in esame.

Sono stati esclusi dall'analisi i fattori determinanti la Sdr. Metabolica, ovvero la circonferenza vita, la presenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito, i valori pressori, la glicemia, l'emoglobina glicata, i valori di colesterolo HDL e trigliceridi.

Come atteso i pazienti senza Sindrome Metabolica presentano valori di BMI mediamente più bassi ($p=0.003$) mentre non vi è differenza nei restanti valori anamnestici o biumorali.

L'analisi strumentale mediante SphygmoCor[®] XCEL per valutare il danno d'organo subclinico mostra un significativo incremento della PWA sistolica ($p=0.001$) e della AWA PP ($p=0.003$).

Tabella XVIII. Caratteristiche cardiovascolari dei pazienti suddivise in base alla presenza/assenza di Sindrome Metabolica

Variabili	No Met (n tot=28)	Si Met (n tot=29)	P
BMI, mediana [kg/m ²] (RIQ)	22.4 (20.6 - 25.6)	27.3 (23.7 - 30.9)	0.003
Tabagismo [n] (%)			0.916
No	18 (64.3)	12 (63.2)	
Si	2 (7.1)	2 (10.5)	
Ex	8 (28.6)	5 (26.3)	
Insufficienza Renale Cronica [n] (%)	1 (3.6)	3 (15.8)	0.347
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.8 (0.7 - 0.8)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.255
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	98.0 (85.0 - 104.0)	85.0 (70.0 - 100.0)	0.129
Colesterolo totale, mediana [mg/dl] (RIQ)	209.0 (162.0 - 230.2)	193.5 (172.0 - 228.8)	0.991
Colesterolo LDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	116.5 (92.8 - 149.8)	129.0 (104.0 - 154.2)	0.431
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	114.0 (106.8 - 122.0)	130.0 (121.5 - 135.5)	0.001
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	76.5 (70.8 - 80.0)	82.0 (75.5 - 86.0)	0.070
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	37.5 (33.0 - 43.2)	47.0 (43.5 - 57.5)	0.003
PWA HR, mediana [bpm] (RIQ)	71.0 (63.8 - 80.0)	67.0 (59.0 - 83.0)	0.845
PWA Alx, mediana [%] (RIQ)	37.0 (27.8 - 43.2)	42.0 (34.0 - 44.5)	0.329

I valori di PVW e di IMT medio, espressi con box plot, sono analizzati nella Figura 16. La rilevazione della PVW mostra una differenza significativa tra i due gruppi presi in esame con valori più elevati nei pazienti con Sdr. Metabolica (PVW No Met: 5.8 m/s, RIQ 5.2 - 6.3; PVW Sì Met: 6.6 m/s, RIQ 6.0 - 7.4; $p=0.010$). In merito all'IMT, invece, i due gruppi sono sovrapponibili (IMT medio No Met: 0.5 mm, RIQ 0.4 - 0.6; IMT medio Sì Met: 0.6 mm, RIQ 0.5 - 0.6; $p=0.254$).

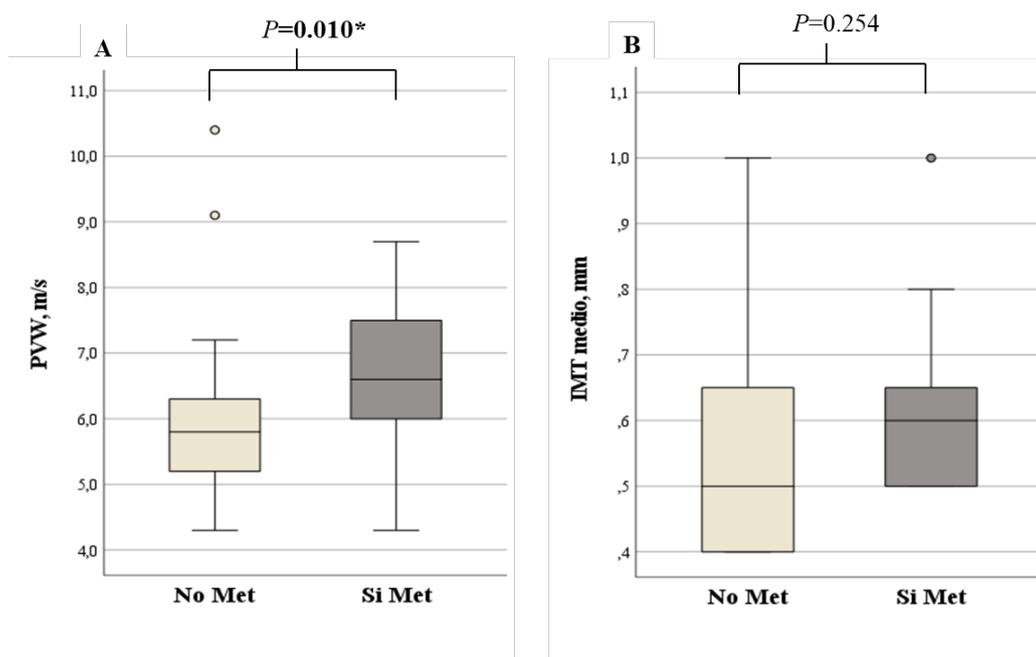


Figura 16. A) Confronto della PVW tra pazienti con Sdr. Metabolica e senza Sdr. Metabolica; B) Confronto dell'IMT medio tra pazienti con Sdr. Metabolica e senza Sdr. Metabolica

6. Confronto tra fenotipo “infection only” e “complicated”

La popolazione dello studio in esame è stata suddivisa anche in base al tipo di fenotipo clinico, in particolare “infection only” (Chapel 1) e “complicated” (Chapel 2, 3 o 4) per valutare eventuali differenze delle caratteristiche immunologiche e cardiovascolari. La Tabella XXV mostra le principali caratteristiche immunologiche delle due popolazioni.

Le uniche differenze statisticamente significative che emergono sono la presenza di (GLILD), maggiormente rappresentata tra i fenotipi “complicated” ($p<0.001$) ed i valori di PCR, più bassi nei fenotipi “complicated” ($p=0.023$).

Tabella XVIII. Caratteristiche immunologiche dei pazienti suddivisi in base al fenotipo clinico ("infection only" o "complicated")

Variabili	Infection only (n tot=32)	Complicated (n tot=23)	p
Età, mediana [anni] (RIQ)	58.0 (45.2 - 62.5)	49.0 (37.5 - 57.0)	0.069
Sesso femminile [n] (%)	23 (71.9)	13 (56.5)	0.264
Età all'esordio dei sintomi, mediana [anni] (RIQ)	32.0 (26.0 - 44.0)	34.0 (17.0 - 39.5)	0.539
Età alla diagnosi, mediana [anni] (RIQ)	44.0 (34.0 - 56.0)	43.0 (31.5 - 46.0)	0.254
Ritardo diagnostico, mediana [anni] (RIQ)	10.0 (3.0 - 18.0)	7.0 (2.0 - 10.5)	0.363
Allergia [n] (%)	11 (35.5)	9 (42.9)	0.772
Autoimmunità [n] (%)	8 (25.8)	10 (47.6)	0.141
Bronchiectasie [n] (%)	10 (32.3)	6 (28.6)	1.000
Splenomegalia [n] (%)	7 (23.3)	8 (38.1)	0.351
Neoplasia [n] (%)	8 (26.7)	4 (19.0)	0.739
GLILD [n] (%)	1 (3.2)	11 (50.0)	<0.001
Terapia sostitutiva con Ig [n] (%)	24 (77.4)	17 (73.9)	1.000
Terapia steroidea [n] (%)	24 (82.8)	21 (100.0)	0.066
Profilassi antibiotica [n] (%)	3 (9.7)	4 (19.0)	0.420
Terapia immunosoppressiva [n] (%)	0 (0.0)	8 (38.1)	<0.001
PCR, mediana [mg/dl] (RIQ)	2.9 (1.7 - 3.8)	1.1 (0.6 - 2.6)	0.023
IgG, mediana [mg/dl] (RIQ)	440.5 (320.2 - 566.2)	361.5 (198.5 - 428.5)	0.066
IgA, mediana [mg/dl] (RIQ)	43.5 (7.5 - 80.8)	15.0 (7.8 - 30.2)	0.056
IgM, mediana [mg/dl] (RIQ)	33.5 (22.0 - 55.0)	25.0 (7.2 - 37.2)	0.132
Leucociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	4948.0 (4600.0 - 6950.0)	4985.0 (4325.0 - 5637.5)	0.469
Linfociti, mediana [n/mm ³] (RIQ)	1862.0 (1416.0 - 2457.0)	1456.0 (1180.0 - 1909.0)	0.156
Linfociti T CD3, mediana [%] (RIQ)	76.0 (71.8 - 81.2)	79.0 (70.5 - 88.0)	0.208
Linfociti helper CD4, mediana [%] (RIQ)	44.5 (40.0 - 49.5)	43.0 (36.5 - 53.0)	0.815
Linfociti citotossici CD8, mediana [%] (RIQ)	33.0 (25.8 - 39.5)	31.0 (29.0 - 37.5)	0.435
Linfociti CD4CD8, mediana [%] (RIQ)	1.2 (1.0 - 1.9)	1.5 (1.0 - 1.8)	0.900
Linfociti granulati CD3+CD57+, mediana [%] (RIQ)	10.0 (5.0 - 19.8)	18.0 (10.2 - 21.8)	0.055
Linfociti B CD19, mediana [%] (RIQ)	6.5 (3.0 - 9.0)	5.0 (2.3 - 9.6)	0.630

La Tabella XXVI riassume le caratteristiche cardiovascolari dei due fenotipi presi in esame.

L'unico dato che mostra una differenza significativa è il colesterolo HDL, presente maggiormente nei pazienti con fenotipo "complicated" ($p=0.029$) e i valori di PAS che sono maggiori nel fenotipo "infection only" ($p=0.044$).

Tabella XIXI. Caratteristiche cardiovascolari dei pazienti suddivise in base al fenotipo clinico ("infection only" o "complicated")

Variabili	Infection only (n tot=32)	Complicated (n tot=23)	p
BMI [kg/m ²] (DS)	24.7 (22.1 - 29.9)	23.5 (20.9 - 26.7)	0.171
Circonferenza vita [cm] (DS)	96.0 (83.0 - 103.0)	92.0 (83.8 - 96.5)	0.430
BMI \geq 25 kg/m ² [n] (%)	14 (48.3)	8 (42.1)	0.902
Tabagismo [n] (%)			0.293
No	22 (68.8)	14 (60.9)	
Sì	4 (12.5)	1 (4.3)	
Ex	6 (18.8)	8 (34.8)	
Ipertensione Arteriosa [n] (%)	11 (35.5)	6 (27.3)	0.740
Dislipidemia [n] (%)	16 (51.6)	10 (45.5)	0.870
Diabete Mellito [n] (%)	3 (10.0)	2 (9.1)	1.000
Sindrome Metabolica [n] (%)	12 (42.9)	7 (36.8)	0.913
Insufficienza Renale Cronica[n] (%)	3 (9.7)	1 (4.3)	0.831
Creatinina, mediana [mg/dl] (RIQ)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.8 (0.7 - 0.9)	0.887
eGFR, mediana [ml/min/1.73 m ²] (RIQ)	89.0 (78.0 - 102.0)	100.0 (84.2 - 106.2)	0.106
Colesterolo total, mediana [mg/dl] (RIQ)	210 (168 - 233.5)	176.5 (141.5-213.5)	0.051
Colesterolo LDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	131.0 (98.0 - 153.5)	113.0 (92.8 - 137.0)	0.372
Colesterolo HDL, mediana [mg/dl] (RIQ)	56.0 (53.0 - 63.5)	46.5 (38.8 - 59.0)	0.029
Trigliceridi, mediana [mg/dl] (RIQ)	96.0 (68.0 - 129.5)	97.0 (79.2 - 110.8)	0.698
Glicemia, mediana [mg/dl] (RIQ)	93.0 (86.0 - 105.8)	94.5 (80.8 - 103.0)	0.281
HbA1c, mediana [mmol/mol] (RIQ)	38.0 (34.0 - 40.5)	37.0 (34.0 - 39.0)	0.820
PAS, mediana [mmHg] (RIQ)	132 (122.0 - 142.2)	125 (117.5 - 132.5)	0.044
PAD, mediana [mmHg] (RIQ)	77.0 (74.5 - 84.0)	75.0 (69.0 - 82.0)	0.130
PWA SBP, mediana [mmHg] (RIQ)	121 (113- 133.2)	114 (106.0 - 122.5)	0.086
PWA DBP, mediana [mmHg] (RIQ)	78.0 (75.0 - 84.0)	76.0 (69.5 - 84.5)	0.417
PWA PP, mediana [mmHg] (RIQ)	41.5 (36.0 - 48.0)	39.0 (30.5 - 47.0)	0.110
PWA HR, mediana [bpm] (RIQ)	71.0 (63.5 - 81.0)	70.0 (62.0 - 80.5)	0.804
PWA AIx, mediana [%] (RIQ)	38.5 (30.8 - 43.2)	37.0 (22.5 - 43.0)	0.306

La figura 17 rappresenta il box plot del confronto tra valori di PVW e IMT medio nei fenotipi “infection only” e “complicated”. Nessuna delle due rilevazioni prese in esame mostra differenze significative tra i due gruppi. (PVW “Infection only”: 6.1 m/s, RIQ 5.6 - 7.2; PVW “Complicated”: 6.0 m/s, RIQ 5.2 - 6.3; $p=0.120$); (IMT medio “Infection only”: 0.6 mm, RIQ 0.5 - 0.6; IMT medio “Complicated”: 0.5 mm, RIQ 0.4 - 0.7; $p=0.687$).

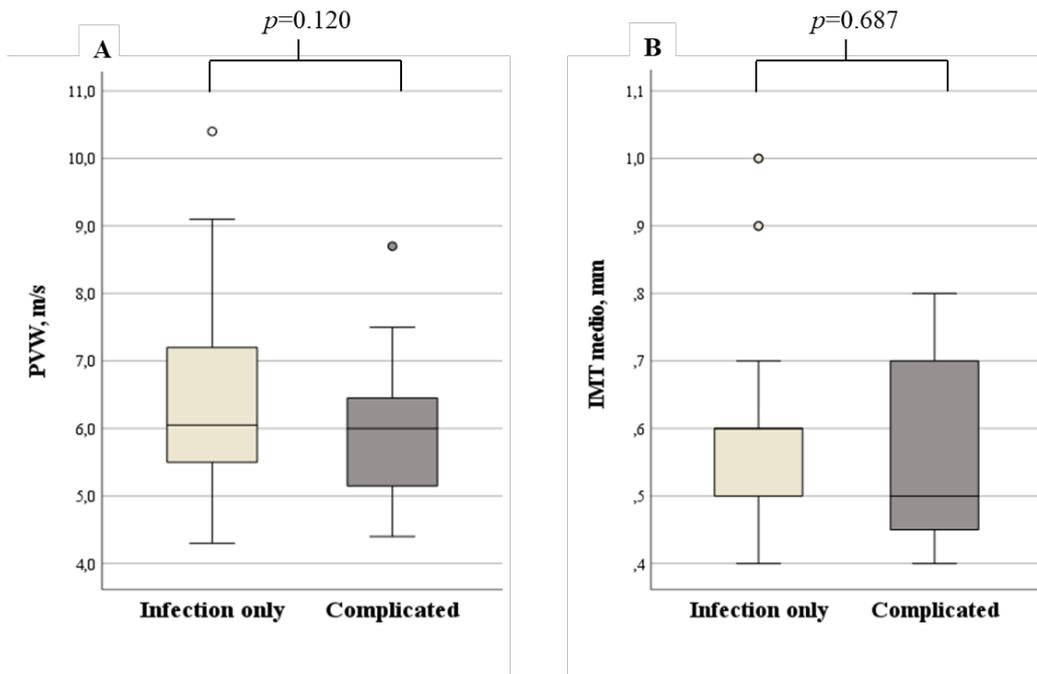


Figura 17. A) Confronto della PVW tra pazienti con fenotipo “Infection only” e “Complicated”; B) Confronto dell’IMT medio tra pazienti con fenotipo “Infection only” e “Complicated”

7. Associazione tra danno d’organo, fattori di rischio cardiovascolari classici e fenotipo Chapel

Per valutare l’esistenza di un’associazione tra i principali fattori di rischi cardiovascolare e lo sviluppo di danno d’organo aterosclerotico, sia clinico, ovvero la presenza di arteriopatia polidistrettuale, che subclinico, ovvero la presenza di $IMT \geq 0.9$ mm ($n=10$), è stata condotta un’analisi di regressione logistica univariata e successivamente multivariata. La Tabella XXXVII mostra i risultati di entrambe le analisi.

A differenza di quanto atteso, fattori notoriamente predisponenti al rischio di sviluppare danno d’organo aterosclerotico, come il sesso maschile, l’ipertensione

Arteriosa, il Diabete Mellito e il BMI ≥ 25 kg/m², non risultano significativi ad entrambe le analisi.

Per quanto riguarda il fenotipo Chapel “infection only” l’analisi univariata risulta ai limiti della significatività statistica, suggerendo un possibile ruolo di questo parametro nello sviluppo della problematica aterosclerotica. Tuttavia, dopo l’aggiustamento per gli altri noti fattori di rischio cardiovascolare, il fenotipo perde di significatività statistica (“infection only” univariata OR 7.96 IC 95%, p=0.057; “infection only” multivariata OR 6.082 IC 95%, p=0.057).

Al contrario la presenza di Dislipidemia e l’aumentare dell’età, all’analisi univariata, risultano essere fattori predisponenti allo sviluppo di danno d’organo clinico e subclinico (età OR 0.921 IC 95%, p=0.022; Dislipidemia OR 11.14 IC 95%, p=0.028). Tale dato, tuttavia, non è confermato alla valutazione multivariata dove anche questi due parametri perdono di significatività statistica aggiustati per sesso, presenza di Ipertensione Arteriosa, Diabete Mellito, BMI ≥ 25 kg/m² e fenotipo Chapel “infection only”.

Tabella XX. Analisi di regressione logistica univariata e multivariata tra fattori di rischio cardiovascolari, fenotipo Chapel e sviluppo di danno d’organo clinico (presenza di arteriopatia polidistrettuale) e subclinico (presenza di IMT ≥ 0.9 mm); (n=10)

Predittori	Univariata				Multivariata			
	OR	IC 95%		p	OR	IC 95%		p
		Min	Max			Min	Max	
Età	0.921	0.858	0.988	0.022	0.911	0.8180	1.01	0.086
Sesso (M)	0.395	0.0756	2.06	0.270	0.565	0.0729	4.38	0.585
BMI ≥ 25 kg/m ²	3.76	0.870	16.29	0.076	1.398	0.1765	11.07	0.751
Dislipidemia	11.14	1.31	95.14	0.028	7.009	0.5854	83.92	0.124
Ipertensione Arteriosa	2.36	0.588	9.45	0.226	0.454	0.0469	4.40	0.496
Diabete Mellito	2.05	0.337	12.5	0.436	2.525	0.2279	27.97	0.450
Fenotipo “infection only”	7.96	0.936	67.70	0.057	6.082	0.5843	63.31	0.131

DISCUSSIONE

Le patologie cardiovascolari sono le malattie più diffuse a livello globale ed europeo e sono la principale causa di morte nella popolazione anziana. Identificare le categorie ed i pazienti maggiormente a rischio di eventi cardiovascolari, limitandone morbilità e mortalità, è un importante obiettivo della Sanità Mondiale. (Visseren et al., 2021) In quest'ottica, individuare i fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo e la crescita della malattia aterosclerotica è fondamentale. Le più recenti evidenze dimostrano come, allo sviluppo della placca aterosclerotica, concorrano l'instaurarsi di un processo infiammatorio locale che vede coinvolti numerosi mediatori infiammatori, quasi IL-6 e TNF- α , (Rognoni et al., 2015) mentre è ancora controverso il ruolo svolto dalle cellule dell'immunità adattativa. (Sage et al., 2019) Tali mediatori sono iperespressi in condizioni di autoimmunità, quali Artrite Psoriasica o IBD, dimostrando un accelerato sviluppo della malattia aterosclerotica. (Cottone et al., 2019; Puato et al., 2014)

Al contrario, l'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) è una patologia rara caratterizzata da un deficit dell'immunità adattativa con ipogammaglobulinemia dovuta all'alterazione dei linfociti B. (Bonilla et al., 2016; Wehr et al., 2008).

Sulla base di queste premesse, la categorizzazione sul piano cardiovascolare dei pazienti con CVID mediante valutazione clinico-anamnestica, del profilo biumorale e di metodiche strumentali quali la Pulse Wave Analysis (PWA), la Pulse Wave Velocity (PWV) e la misurazione dello spessore medio-intimale (IMT) carotideo può contribuire a comprendere il ruolo svolto dal sistema immunitario sullo sviluppo di Aterosclerosi.

La popolazione con CVID studiata ha un'età mediana di 54 anni (42.5 - 61.5) con poco più del 60% di sesso femminile.

Sul piano immunologico, la prevalenza del fenotipo non complicato "infection only" (59.3%) è maggiore rispetto a quello complicato (40.7%) e rispecchia la prevalenza nota in letteratura nella popolazione generale. (Chapel et al., 2012)

L'età media all'esordio dei sintomi (32.5 anni; RIQ 22 - 43.5) rispecchia il target atteso (20 - 40 anni) mentre il dato sul ritardo diagnostico (8.5 anni; RIQ 3 - 16.8) è un importante spunto di riflessione sull'insidiosità e difficoltà diagnostica di questa patologia che, specie nelle sue forme "mild" spesso risulta misconosciuta. (Bonilla et al., 2016; Bousfiha et al., 2013; Gathmann et al., 2014)

Dal punto di vista bioumorale immunologico i valori riscontrati nei nostri pazienti sono in linea con quanto riportato in letteratura. In particolare, come atteso, tutti i livelli di immunoglobuline alla diagnosi risultano significativamente ridotti, con successivo incremento in seguito alla supplementazione.

In merito alle complicanze immunologiche queste sono molteplici (38% allergia, 36% autoimmunità, 30% bronchiectasie, 29% splenomegalia, 22% GLILD, 22% neoplasia, 11% epatomegalia) ed in linea con i dati noti. (Bonilla et al., 2016)

Al contrario, emerge che le complicanze cardiovascolari sono in numero nettamente inferiore rispetto a quelle immunologiche. In particolare, i pazienti indagati hanno presentato il 5.1% di eventi cardiovascolari, di cui solo l'1.7% su base aterosclerotica cerebrale e il restante 3.4% dovuto ad embolia polmonare. Non è invece stato rilevato alcun evento cardiaco (Sdr. Coronarica Acuta o insufficienza cardiaca). In merito al danno d'organo conclamato si è rilevata una prevalenza del 10.2% di malattia aterosclerotica.

Nonostante il ridotto numero di problematiche cardiovascolari, sorprende la prevalenza, sicuramente non trascurabile, dei classici fattori di rischio in questa popolazione.

In primis quasi il 50% dei pazienti analizzati ha un BMI > 25 kg/m², dato più rilevante nelle donne che hanno BMI mediano (25.9 kg/m²; RIQ 21.7 - 29.8) e circonferenza vita (96 cm; RIQ 83 - 103), valori significativamente superiori a quanto raccomandato dalle linee guida per la prevenzione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale. (Visseren et al., 2021)

Inoltre, il 50.8% della popolazione è affetto da Dislipidemia, più del 30% da Ipertensione Arteriosa e il 35.6% presenta i criteri diagnostici di Sindrome Metabolica. Dal punto di vista del trattamento farmacologico emerge che solo 8 pazienti con diagnosi di Dislipidemia, sono in trattamento ipolipemizzante: ne consegue uno scarso controllo del profilo lipidico, in particolare del colesterolo LDL (valore mediano 126 mg/dl; RIQ 98-150) che risulta con valori superiori alle raccomandazioni indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare (Mach et al., 2020)

Al contrario tutti i soggetti ipertesi sono in terapia, con valori pressori riscontrati sia alle rilevazioni standard che centrali (PWA) nei limiti di norma, a stima di un adeguato controllo terapeutico. (Visseren et al., 2021)

Dal punto di vista dei parametri di danno d'organo aterosclerotico preclinico, ovvero PWV e IMT, sono stati riscontrati valori nei range di normalità, evidenziando l'assenza di rimodellamento vascolare nonostante la presenza di plurimi fattori di rischio cardiovascolare, alcuni non controllati. (Stein et al., 2009; Wilkinson et al., 2015)

Per meglio indagare le caratteristiche immunologiche e cardiovascolari nei pazienti, al fine di ricercare una significatività che possa contribuire a spiegare il peso che queste hanno sullo sviluppo di Aterosclerosi e sull'instaurarsi di eventi cardiovascolari, il campione di pazienti è stato diviso in diversi gruppi messi poi a confronto.

A causa della disregolazione immunitaria che la malattia determina, i pazienti sono soggetti a complicanze che causano uno stato pro-infiammatorio cronico con aumentati livelli di TNF- α , di apolipoproteina AI (apo A-I) e di PCR, accompagnato a bassi livelli di colesterolo HDL esponendoli a rischio cardiovascolare. Nonostante ciò, i rilievi nella nostra popolazione sembrano contraddire questa possibilità patogenetica poiché, sebbene siano stati rilevati molteplici fattori di rischio cardiovascolare e sia presente una disregolazione immunitaria, non vi è effettivamente una rilevante prevalenza di danno d'organo subclinico, clinico o eventi. Attualmente la comunità scientifica sta indagando su due ipotesi principali: la prima è che l'alterazione funzionale dell'immunità adattativa possa effettivamente avere un ruolo sullo sviluppo di Aterosclerosi nonostante la presenza di fattori di rischio e di uno stato infiammatorio cronico. L'altra ipotesi, invece, sostiene che la patologia cardiovascolare in questi pazienti sia sottostimata, a causa dell'elevata prevalenza delle altre complicanze immunologiche. (Ucar et al., 2015; Vieira et al., 2015)

Analizzando i risultati emersi dallo studio di confronto, si osservano delle correlazioni attese e che rispecchiano quelle della popolazione generale. I pazienti affetti da Ipertensione Arteriosa, con Sindrome Metabolica e da Aterosclerosi presentano tutti una mediana dell'età intorno ai 60 anni, significativamente più elevata rispetto a quella della controparte sana mediamente di 49 anni.

Nel confronto tra pazienti normopeso ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) e quelli in sovrappeso o con obesità ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) si osserva una differenza significativa sul metabolismo lipidico e glucidico. I pazienti con $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, infatti, presentano livelli sierici più alti di trigliceridi, di glucosio e di HbA1c rispetto ai pazienti con $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. Altrettanto significativa è l'associazione dell'elevato BMI con condizioni come la Sindrome Metabolica e con l'Ipertensione Arteriosa. In particolare, dal confronto tra queste due popolazioni emerge una differenza attesa, poiché i pazienti con BMI elevato presentano oltre che una più elevata pressione arteriosa periferica, anche una più elevata pressione arteriosa centrale, rispetto ai pazienti con minor BMI.

Analogamente, anche nel confronto tra il gruppo di pazienti normotesi e quello di pazienti ipertesi emerge un'associazione positiva tra elevata pressione arteriosa e condizioni patologiche quali sovrappeso/obesità, Dislipidemia e Sindrome Metabolica, che sono significativamente più elevati nei pazienti ipertesi.

La proteina C reattiva risulta aumentata nella coorte di pazienti studiati e questo rispecchia lo stato infiammatorio cronico in cui sussiste questa popolazione. In particolare, c'è un aumento statisticamente significativo nel gruppo con $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ed in quello con Sindrome Metabolica, evidenziando quello che la comunità scientifica ha dimostrato e cioè che l'aumento di grasso viscerale determini lo sviluppo di uno stato infiammatorio e il conseguente aumento di PCR. Secondo alcuni studi, infatti, il dosaggio di PCR ad alta sensibilità, rispetto a quella standard, sarebbe un buon marker di infiammazione in queste categorie di pazienti, nonché predittore di eventi cardiovascolari: tuttavia, non c'è ancora concordanza in merito, per cui sono necessari ulteriori studi, anche alla luce di questi risultati. (Mach et al., 2020)

Dal punto di vista immunologico, stratificato per i differenti fattori di rischio cardiovascolare, emergono alcune differenze significative.

Nei pazienti con Ipertensione Arteriosa si è rilevato un aumento significativo della popolazione di linfociti granulati CD3+/CD57+, ma al momento non si conosce il ruolo di questa categoria cellulare nell'Aterosclerosi, per cui sono necessari ulteriori studi.

Nei pazienti con Sindrome Metabolica le bronchiectasie e la splenomegalia appaiono significativamente aumentate e questo potrebbe essere ricondotto alle

conseguenze fisiopatologiche che la Sindrome Metabolica ha sull'organismo, in particolare come promotore di uno stato infiammatorio cronico, sulla funzionalità epatica e sull'attività antiossidante. (S. Zambon et al., 2021)

Nei pazienti con $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ sono presenti significativi aumenti dell'età alla diagnosi e un significativo ritardo diagnostico, senza tuttavia mostrare una differenza significativa di esordio dei sintomi. Un'ipotesi per cui questo accade può essere per la presenza di altre comorbidità non COVID-correlate o per una sottostima dei sintomi di questa categoria di pazienti. Tale dato andrà sicuramente confermato e valorizzato per migliorare la sensibilizzazione alla diagnosi della patologia, indipendentemente dal BMI.

In merito al danno d'organo subclinico il nostro studio ha rilevato che nei pazienti COVID con fattori di rischio cardiovascolare noto ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, Ipertensione Arteriosa, Dislipidemia, Sdr. Metabolica) i valori della PWV risultano significativamente più elevati rispetto alla popolazione sana, sebbene sempre entro i limiti di normalità; al contrario, l'altro indicatore di danno d'organo subclinico, la misurazione dell'IMT carotideo, non evidenzia una differenza significativa tra i gruppi con fattori di rischio cardiovascolare e senza.

Nel confronto tra i due fenotipi Chapel non emergono differenze particolarmente rilevanti, ad eccezione di quanto già previsto. In particolare, i livelli di PCR nei pazienti "complicated" rispetto agli "infection only" risultano significativamente più bassi, come atteso, poiché questi pazienti per definizione sono pazienti che presentano le complicanze COVID-correlate che necessitano di terapia immunosoppressiva, che altresì appare significativamente aumentata rispetto alla controparte senza complicanze.

Sul piano immunologico le differenze tra i gruppi non complicati/complicati sono quelle attese, mentre le caratteristiche cardiovascolari mostrano delle differenze significative circa i livelli di colesterolo totale, che appaiono significativamente ridotti nei pazienti con fenotipo "complicated". Poiché condizioni dislipidemiche correlano con un aumentato rischio cardiovascolare, si potrebbe ipotizzare che il fenotipo "infection only" risulti essere più suscettibile allo sviluppo aterosclerotico. Infatti, sebbene i rilievi di PWV e di IMT medio non siano significativamente differenti nei due gruppi l'associazione tra il danno aterosclerotico e il fenotipo "infection only" risulta ai limiti della significatività all'analisi di regressione

logistica univariata (OR 7.96; IC95% 0.936 - 67.70; p=0.057) ma perde di rilevanza all'analisi multivariata.

La ricerca di associazione tra danno d'organo aterosclerotico e fattori di rischio cardiovascolari classici è stata condotta mediante regressione logistica univariata e multivariata, senza rilievi significativi con BMI ≥ 25 kg/m², Ipertensione Arteriosa o Diabete Mellito. Al contrario, l'analisi univariata tra danno d'organo, età o Dislipidemia ha evidenziato un'associazione significativa; tuttavia, tale dato perde di significatività alla multivariata una volta aggiustati i parametri per gli altri fattori. Alla luce di queste evidenze, l'ipotesi per cui i pazienti con CVID, sebbene esposti significativamente ai fattori di rischio non presentano il numero atteso di eventi cardiovascolari sembra coerente con la mancanza di rimodellamento vascolare in fase preclinica di malattia.

CONCLUSIONI

Le evidenze scientifiche in merito al ruolo svolto dall'immunità innata sullo sviluppo di aterosclerosi non sono ancora definitive, in particolare quello della popolazione linfocitaria B e delle immunoglobuline è ancora dibattuto. La valutazione del rischio e degli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile è spesso sottostimata anche se sembra essere presente un minor sviluppo di malattia aterosclerotica, verosimilmente dovuto alla disregolazione immunitaria.

Lo studio condotto ha evidenziato che, sebbene i pazienti affetti da CVID abbiano un'esposizione non trascurabile a fattori di rischio cardiovascolari classici, i parametri di rimodellamento vascolare preclinico come la PWV e lo spessore medio-intimale carotideo risultano nei valori di norma. Inoltre, al confronto dei pazienti suddivisi in base ai principali fattori di rischio cardiovascolare, non emerge l'associazione attesa con il danno d'organo clinico e subclinico.

Questi risultati possono contribuire a sensibilizzare il clinico che si occupa di queste malattie rare a valorizzare e a migliorare il trattamento di questi pazienti, non solo dal punto di vista immunologico ma anche dal punto di vista cardiovascolare. Inoltre, questi dati possono essere un primo punto di riflessione sul rapporto tra profilo immunologico e fisiopatologia della placca aterosclerotica.

Infine, l'utilizzo di metodiche strumentali come PWA, PWV e misurazione ecografica dell'IMT, mostrano come queste possano essere un importante mezzo di indagine e valutazione clinica per contribuire a definire in maniera più accurata il rischio cardiovascolare della popolazione.

Limiti e prospettive future dello studio

Il primo limite dello studio è non avere un gruppo di controllo, esente da problematiche immunologiche, per confrontare l'effettiva prevalenza della malattia aterosclerotica, del danno d'organo clinico e subclinico nelle due popolazioni.

Secondariamente, sebbene l'Immunodeficienza Comune Variabile sia una patologia rara, sarà necessario terminare la caratterizzazione, dal punto di vista cardiovascolare, di tutti e 140 i pazienti con CVID presenti nel Registro di Treviso, nonché, eventualmente, coinvolgere altri centri per ampliare ulteriormente la casistica.

Infine, la caratterizzazione cardiovascolare andrebbe approfondita anche con altre indagini strumentali e biumorali come ecocardiogramma, fundus oculi, microalbuminuria, lipoproteina A (LpA), proteina C reattiva (PCR) ad alta sensibilità e dosaggio di interleuchine per rilevare la presenza di danno d'organo clinico, subclinico e di fattori infiammatori circolanti.

BIBLIOGRAFIA

- ACCORD Study Group, C. W. E. G. B. R. G. D. Jr. , G. R. Jr. , C. J. S.-M. D. B. J. C. M. P. J. K. L. P. K. F. W. B. J. B. J. G. H. I.-B. F. (2010). Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 362(17), 1575–1585.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- Afilalo, J., Alexander, K. P., Mack, M. J., Maurer, M. S., Green, P., Allen, L. A., Popma, J. J., Ferrucci, L., & Forman, D. E. (2014). Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 63, Issue 8, pp. 747–762). Elsevier USA.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. In *Circulation* (Vol. 120, Issue 16, pp. 1640–1645).
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Ali, Y. S., Rembold, K. E., Weaver, B., Wills, M. B., Tatar, S., Ayers, C. R., & Rembold, C. M. (2006). Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*, 187(1), 186–190.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.003>
- Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E., & Connett, J. E. (2005). *The Effects of a Smoking Cessation Intervention on 14.5-Year Mortality A Randomized Clinical Trial Background: Randomized clinical trials have not yet demon.*
www.annals.org
- Ardeniz, Ö., & Cunningham-Rundles, C. (2009). Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology*, 133(2), 198–207.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.001>
- Azizi, G., Rezaei, N., Kiaee, F., Tavakolinia, N., Yazdani, R., Mirshafiey, A., & Aghamohammadi, A. (2016). T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* (Vol. 26, Issue 4, pp. 233–243). ESMON Publicidad S.A.
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0069>
- Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C. H., Cruickshank, J. K., Hwang, S. J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., ... Wilkinson, I. B. (2014). Aortic

pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(7), 636–646.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>

Berry, S. D., Ngo, L., Samelson, E. J., & Kiel, D. P. (2010). Competing risk of death: An important consideration in studies of older adults. In *Journal of the American Geriatrics Society* (Vol. 58, Issue 4, pp. 783–787).
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x>

Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B. T., Cunningham-Rundles, C., de la Morena, M. T., Espinosa-Rosales, F. J., Hammarström, L., Nonoyama, S., Quinti, I., Routes, J. M., Tang, M. L. K., & Warnatz, K. (2016). International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* (Vol. 4, Issue 1, pp. 38–59). American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>

Bousfiha, A. A., Jeddane, L., Ailal, F., al Herz, W., Conley, M. E., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Fischer, A., Franco, J. L., Geha, R. S., Hammarström, L., Nonoyama, S., Ochs, H. D., Roifman, C. M., Seger, R., Tang, M. L. K., Puck, J. M., Chapel, H., Notarangelo, L. D., & Casanova, J. L. (2013). A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: Guidelines for clinicians at the bedside. *Journal of Clinical Immunology*, 33(6), 1078–1087.
<https://doi.org/10.1007/s10875-013-9901-6>

Broides, A., & Conley, M. E. (2004). The role of inducible co-stimulator (ICOS) in immunodeficiency. In *Clinical Immunology* (Vol. 113, Issue 3, pp. 221–223).
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.008>

Butlin, M., & Qasem, A. (2016). Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*, 4(4), 180–192.
<https://doi.org/10.1159/000452448>

Chapel, H., Lucas, M., Lee, M., Bjorkander, J., Webster, D., Grimbacher, B., Fieschi, C., Thon, V., Abedi, M. R., & Hammarstrom, L. (2008). *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007>

Chapel, H., Lucas, M., Patel, S., Lee, M., Cunningham-Rundles, C., Resnick, E., Gerard, L., & Oksenhendler, E. (2012). Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5).
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.046>

- Chatzizisis, Y. S., Coskun, A. U., Jonas, M., Edelman, E. R., Feldman, C. L., & Stone, P. H. (2007). Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Molecular, Cellular, and Vascular Behavior*. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 49, Issue 25, pp. 2379–2393).
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, B. C. B. L. E. J. H. L. R. C. B. N. P. R. B. E. K. A. S. J. C. R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, *376*, 1670–1681.
<https://doi.org/10.1016/S0140>
- Cinetto, F., Scarpa, R., Rattazzi, M., & Agostini, C. (2018). The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. In *European Respiratory Review* (Vol. 27, Issue 149). European Respiratory Society.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0019-2018>
- Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Negrean, V., Orășan, O. H., Vesa, S. C., Sălăgean, O., Iluț, S., & Vlaicu, S. I. (2022). Cardiovascular risk factors and physical activity for the prevention of cardiovascular diseases in the elderly. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 1). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>
- Colafella, K. M. M., & Denton, K. M. (2018). Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 14, Issue 3, pp. 185–201). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.189>
- Conroy, R. M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A. P., Sans, S., Menotti, A., de Backer, G., de Bacquer, D., Ducimetière, P., Jousilahti, P., Keil, U., Njølstad, I., Oganov, R. G., Thomsen, T., Tunstall-Pedoe, H., Tverdal, A., Wedel, H., Whincup, P., Witheimsen, L., & Graham, I. M. (2003). Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *European Heart Journal*, *24*(11), 987–1003.
[https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
- Cottone, M., Sapienza, C., Macaluso, F. S., & Cannizzaro, M. (2019). Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. In *Digestive Diseases*. S. Karger AG.
<https://doi.org/10.1159/000500116>
- Critchley, J. A., & Capewell, S. (2003). *Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease A Systematic Review*.
<http://jama.jamanetwork.com/>
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008a). General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*, *117*(6), 743–753.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>

D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008b). General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*, *117*(6), 743–753.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>

Damiani E. (2019). *Fisiopatologia generale per Medicina e Chirurgia* (1st ed.). Cleup.

de Blay, F., Doyen, V., Bloch-Morot, E., Caillot, D., Gayraud, J., de Laval, A., & Thillay, A. (2013). French application of the European guidelines for regulation of allergenic extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *131*(5), 1435-1437.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.003>

de Petris, G., Dhungel, B. M., Chen, L., & Chang, Y. H. H. (2014). Gastric adenocarcinoma in common variable immunodeficiency: Features of cancer and associated gastritis may be characteristic of the condition. *International Journal of Surgical Pathology*, *22*(7), 600–606.

<https://doi.org/10.1177/1066896914532540>

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 Years' observations on male British doctors. *British Medical Journal*, *328*(7455), 1519–1528.

<https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.ae>

Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., Skene, A. M., Tan, M. H., Lefèbvre, P. J., Murray, G. D., Standl, E., Wilcox, R. G., Wilhelmsen, L., Betteridge, J., Birkeland, K., Golay, A., Heine, R. J., Korányi, L., Laakso, M., ... Tatoň, J. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. In *Lancet* (Vol. 366, Issue 9493).

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67528-9)

Driessen, G. J., van Zelm, M. C., van Hagen, P. M., Hartwig, N. G., Trip, M., Warris, A., de Vries, E., Barendregt, B. H., Pico, I., Hop, W., van Dongen, J. J. M., & van der Burg, M. (2011). B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood*, *118*(26), 6814–6823.

<https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361881>

Ebrahim, S., Taylor, F., Ward, K., Beswick, A., Burke, M., & Davey Smith, G. (2011). Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2013, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>

- Eilat-Adar, S., Sinai, T., Yosefy, C., & Henkin, Y. (2013). Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. In *Nutrients* (Vol. 5, Issue 9, pp. 3646–3683). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nu5093646>
- Emerging Risk Factors Collaboration, T. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, 377, 1085–1095.
<https://doi.org/10.1016/S0140>
- England, B. R., Thiele, G. M., Anderson, D. R., & Mikuls, T. R. (2018). Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ (Online)*, 361.
<https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
- ESID. (2019). *ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of IEI ESID Registry-Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID*.
<https://esid.org>
- EUROSTAT. (2023). *Causes of death statistics Statistics Explained*.
<https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watt, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., ... Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), 2459–2472.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Firnhaber JM, & Powell CS. (2019). Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 362–369.
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0315/p362.html>
- Gangemi, S., Allegra, A., & Musolino, C. (2015). Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. In *Leukemia Research* (Vol. 39, Issue 4, pp. 389–396). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.02.002>
- Garcia, M., Mulvagh, S. L., Merz, C. N. B., Buring, J. E., & Manson, J. A. E. (2016). Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. In *Circulation Research* (Vol. 118, Issue 8, pp. 1273–1293). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
- Gathmann, B., Mahlaoui, N., Gérard, L., Oksenhendler, E., Warnatz, K., Schulze, I., Kindle, G., Kuijpers, T. W., van Beem, R. T., Guzman, D., Workman, S., Soler-Palacín, P., de Gracia, J., Witte, T., Schmidt, R. E., Litzman, J.,

- Hlavackova, E., Thon, V., Borte, M., ... Grimbacher, B. (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(1). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1077>
- Giampoli, S. (2017). *CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy*. www.cuore.iss.it
- Gomes Ochtrop, M. L., Goldacker, S., May, A. M., Rizzi, M., Draeger, R., Hauschke, D., Stehfest, C., Warnatz, K., Goebel, H., Technau-Ihling, K., Werner, M., Salzer, U., Eibel, H., Schlesier, M., & Peter, H. H. (2011). T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*, 118(2), 309–318. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-321695>
- Gong, Q., Zhang, P., Wang, J., Ma, J., An, Y., Chen, Y., Zhang, B., Feng, X., Li, H., Chen, X., Cheng, Y. J., Gregg, E. W., Hu, Y., Bennett, P. H., Li, G., Qian, X., Zhang, L., Hui, Y., He, S., ... Roglic, G. (2019). Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(6), 452–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2)
- Green, L. A., Dickinson, W. P., Nease, D. E., Schellhase, K. G., Campos-Outcalt, D., Schoof, B. K., & Jeffcott-Pera, M. (2009). AAFP guideline for the detection and management of post-myocardial infarction depression. In *Annals of Family Medicine* (Vol. 7, Issue 1, pp. 71–79). Annals of Family Medicine, Inc. <https://doi.org/10.1370/afm.918>
- Harrison, S. L., Buckley, B. J. R., Rivera-Caravaca, J. M., Zhang, J., & Lip, G. Y. H. (2021). Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: An umbrella review of systematic reviews. In *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes* (Vol. 7, Issue 4, pp. 330–339). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab029>
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., & Brindle, P. (2017). Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ (Online)*, 357. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. In *DMM Disease Models and Mechanisms* (Vol. 2, Issues 5–6, pp. 231–237). <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- Janner, J. H., Godtfredsen, N. S., Ladelund, S., Vestbo, J., & Prescott, E. (2010). Aortic augmentation index: Reference values in a large unselected population by means of the sphygmocor device. *American Journal of Hypertension*, 23(2), 180–185.

<https://doi.org/10.1038/ajh.2009.234>

Jørgensen, T., Jacobsen, R. K., Toft, U., Aadahl, M., Glümer, C., & Pisinger, C. (2014). Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ (Online)*, 348.

<https://doi.org/10.1136/bmj.g3617>

Kainulainen, L., Vuorinen, T., Rantakokko-Jalava, K., Österback, R., & Ruuskanen, O. (2010). Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 120–126.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.016>

Kelly, T. N., Bazzano, L. A., Fonseca, V. A., Thethi, T. K., Reynolds, K., & He, J. (2009). *Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes*.

www.annals.org

Kennedy, O., Su, F., Pears, R., Walmsley, E., & Roderick, P. (2019). Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: A quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open*, 9(9).

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029420>

King Saud University - Med Academy. (n.d.).

<https://www.pearson.com/channels/biology/asset/adc9b5c3/atherosclerosis>

Krogsbøll, L. T., Jørgensen, K. J., & Gøtzsche, P. C. (2019). General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3>

Laurent, S., Cockcroft, J., van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., & Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. In *European Heart Journal* (Vol. 27, Issue 21, pp. 2588–2605).

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>

Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Welsh, P., Kean, S., ... Taylor, R. (2019). Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(5), 344–355.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)

- Lorenz, M. W., Markus, H. S., Bots, M. L., Rosvall, M., & Sitzer, M. (2007). Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, *115*(4), 459–467.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
- Lv, X., Sun, J., Bi, Y., Xu, M., Lu, J., Zhao, L., & Xu, Y. (2015). Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, *199*, 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.011>
- Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., Sharma, P., Fraser, C., & MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *359*, j4849.
<https://doi.org/10.1136/bmj.j4849>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., de Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. In *European Heart Journal* (Vol. 41, Issue 1, pp. 111–188). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Malamut, G., Verkarre, V., Suarez, F., Viallard, J. F., Lascaux, A. S., Cosnes, J., Bouhnik, Y., Lambotte, O., Béchade, D., Ziol, M., Lavergne, A., Hermine, O., Cerf-Bensussan, N., & Cellier, C. (2010). The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: The delineated frontiers with celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*, *105*(10), 2262–2275.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.214>
- Martín-Mateos, M. A., & Piquer Gibert, M. (2016). Primary immunodeficiencies and B-cell lymphomas. *Boletín Medico Del Hospital Infantil de Mexico*, *73*(1), 18–25.
<https://doi.org/10.1016/j.bmhix.2015.11.009>
- Martire, B., Azzari, C., Badolato, R., Canessa, C., Cirillo, E., Gallo, V., Graziani, S., Lorenzini, T., Milito, C., Panza, R., & Moschese, V. (2018). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*, *36*(24), 3541–3554.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.061>
- McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2005). Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*, *46*(9), 1753–1760.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>

- Messner, B., & Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. In *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (Vol. 34, Issue 3, pp. 509–515).
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
- Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., Voysey, M., Gray, A., Collins, R., Baigent, C., de Lemos, J., Braunwald, E., Blazing, M., Murphy, S., Downs, J. R., Gotto, A., Clearfield, M., Holdaas, H., Gordon, D., ... Sourjina, T. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*, 380(9841), 581–590.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
- Modell, V., Orange, J. S., Quinn, J., & Modell, F. (2018). Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunologic Research*, 66(3), 367–380.
<https://doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5>
- Nambi, V., Chambless, L., Folsom, A. R., He, M., Hu, Y., Mosley, T., Volcik, K., Boerwinkle, E., & Ballantyne, C. M. (2010). Carotid Intima-Media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(15), 1600–1607.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.075>
- Oksenhendler, E., Gérard, L., Fieschi, C., Malphettes, M., Mouillot, G., Jaussaud, R., Viallard, J. F., Gardembas, M., Galicier, L., Schleinitz, N., Suarez, F., Soulas-Sprauel, P., Hachulla, E., Jaccard, A., Gardeur, A., Théodorou, I., Rabian, C., & Debré, P. (2008). Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Infectious Diseases*, 46(10), 1547–1554.
<https://doi.org/10.1086/587669>
- Paquin-Proulx, D., & Sandberg, J. K. (2014). Persistent immune activation in CVID and the role of IVIg in its suppression. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 5, Issue DEC). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00637>
- Park, M. A., Li, J. T., Hagan, J. B., Maddox, D. E., & Abraham, R. S. (2008). Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. In *www.thelancet.com* (Vol. 372).
www.thelancet.com
- Pattarabanjird, T., Li, C., & McNamara, C. (2021). B Cells in Atherosclerosis: Mechanisms and Potential Clinical Applications. In *JACC: Basic to*

Translational Science (Vol. 6, Issue 6, pp. 546–563). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.01.006>

- Payne, R. A., Wilkinson, I. B., & Webb, D. J. (2010). Arterial stiffness and hypertension: Emerging concepts. In *Hypertension* (Vol. 55, Issue 1, pp. 9–14).
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090464>
- Peters, S. A. E., den Ruijter, H. M., Bots, M. L., & Moons, K. G. M. (2012). Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. In *Heart* (Vol. 98, Issue 3, pp. 177–184).
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
- Piqueras, B., Lavenu-Bombled, C., Galicier, L., Bergeron-Van Der Cruyssen, F., Mouthon, L., Chevret, S., Debré, P., Debré, D., Schmitt, C., & Oksenhendler, E. (2003). Common Variable Immunodeficiency Patient Classification Based on Impaired B Cell Memory Differentiation Correlates with Clinical Aspects. In *Journal of Clinical Immunology* (Vol. 23, Issue 5).
<https://doi.org/10.1023/a:1025373601374>
- Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O., & Vestbo, J. (1998). *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*.
<https://doi.org/10.1136/bmj.316.7137.1043>
- Puato, M., Ramonda, R., Doria, A., Rattazzi, M., Faggin, E., Balbi, G., Zanon, M., Zanardo, M., Tirrito, C., Lorenzin, M., Modesti, V., Plebani, M., Zaninotto, M., Punzi, L., & Pauletto, P. (2014). Impact of hypertension on vascular remodeling in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Human Hypertension*, 28(2), 105–110.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2013.62>
- Quinti I, Agostini, C Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, & Pecoraro A, et al. (2012). Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *American Society of Hematology*, 120(Blood), 1953–1954.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431064>
- Quinti, I., Soresina, A., Spadaro, G., Martino, S., Donnanno, S., Agostini, C., Claudio, P., Franco, D., Pesce, A. M., Borghese, F., Guerra, A., Rondelli, R., Plebani, A., de Mattia, D., Martire, B., Cossu, F., Schirilló, G., Castagnola, E., Pietrogrande, M. C., ... Cazzola, G. A. (2007). Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*, 27(3), 308–316.
<https://doi.org/10.1007/s10875-007-9075-1>
- Resnick, E. S., Moshier, E. L., Godbold, J. H., & Cunningham-Rundles, C. (2012). Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*, 119(7), 1650–1657.
<https://doi.org/10.1182/blood>

- Ripatti, S., Tikkanen, E., Orho-Melander, M., Havulinna, A. S., Silander, K., Sharma, A., Guiducci, C., Perola, M., Jula, A., Sinisalo, J., Lokki, M. L., Nieminen, M. S., Melander, O., Salomaa, V., Peltonen, L., & Kathiresan, S. (2010). A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: Case-control and prospective cohort analyses. *The Lancet*, 376(9750), 1393–1400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61267-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61267-6)
- Rognoni, A., Cavallino, C., Veia, A., Bacchini, S., Rosso, R., Facchini, M., Secco, G. G., Lupi, A., Nardi, F., Rametta, F., & Bongo, A. S. (2015). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. In *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry* (Vol. 13). <https://doi.org/10.2174/1871525713666141218163425>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J. R., Catapano, A. L., Chugh, S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 76, Issue 25, pp. 2982–3021). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Rugarli C., Cappio F.C., Cantalamessa L., Cappelli G., Cappellini M. D., Perin P.C., Corazza G. R., Craxi A., Crea F., Fabbri L. M., Ferraccioli G., Giustina A., Lazzarin A., Nuti R., & Stella A. P. (2015). *Medicina Interna Sistemica. Settima Edizione.*
- S. Zambon, S. Bertocco, L. Previato, & A. Zambon. (2021). Dislipidemia e sindrome metabolica. *Giornale Italiano Dell'Aterosclerosi*, 12(1), 62–72. http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_09.pdf
- Sage, A. P., Tsiantoulas, D., Binder, C. J., & Mallat, Z. (2019). The role of B cells in atherosclerosis. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 16, Issue 3, pp. 180–196). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0106-9>
- Saifi, M., & Wysocki, C. A. (2015). Autoimmune disease in primary immunodeficiency: At the Crossroads of Anti-Infective Immunity and Self-Tolerance. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 4, pp. 731–752). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.007>
- Salvi, P. (2012). Pulse waves: How vascular hemodynamics affects blood pressure. In *Pulse Waves: How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure* (Vol. 9788847024397). Springer-Verlag Italia s.r.l. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2439-7_1
- Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., Boekholdt, S. M., Khaw, K. T., & Gudnason, V. (2007). Triglycerides

and the risk of coronary heart disease: 10 158 Incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 115(4), 450–458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793>

Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D. A., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., Danesh, J., Tipping, R. W., ... Wormser, D. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)

Schwab, I., & Nimmerjahn, F. (2013). Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 13, Issue 3, pp. 176–189). <https://doi.org/10.1038/nri3401>

Si, S., Moss, J. R., Sullivan, T. R., Newton, S. S., & Stocks, N. P. (2014). Effectiveness of general practice-based health checks: A systematic review and meta-analysis. In *British Journal of General Practice* (Vol. 64, Issue 618). <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>

Singh, M., Stewart, R., & White, H. (2014). Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. In *European Heart Journal* (Vol. 35, Issue 26). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu197>

Smeets, D., Gisterå, A., Malin, S. G., & Tsiantoulas, D. (2022). The Spectrum of B Cell Functions in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.864602>

Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 92, Issue 5, pp. 1189–1196). <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>

Sriaroon, P., & Ballow, M. (2015). Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 4, pp. 713–730). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2015.07.006>

Stanaway, J. D., Afshin, A., Gakidou, E., Lim, S. S., Abate, D., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbasi, N., Abastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, M., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1923–1994.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)

Stein, J. H., Korcarz, C. E., & Post, W. S. (2009). Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: Summary and discussion of the american society of echocardiography consensus statement. In *Preventive Cardiology* (Vol. 12, Issue 1, pp. 34–38).
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7141.2008.00021.x>

Sun, Y. Q., Burgess, S., Staley, J. R., Wood, A. M., Bell, S., Kaptoge, S. K., Guo, Q., Bolton, T. R., Mason, A. M., Butterworth, A. S., di Angelantonio, E., Vie, G., Bjørngaard, J. H., Kinge, J. M., Chen, Y., & Mai, X. M. (2019). Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: Linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ (Online)*, 364.
<https://doi.org/10.1136/bmj.11042>

Tak Manesh, A., Azizi, G., Heydari, A., Kiaee, F., Shaghghi, M., Hossein-Khannazer, N., Yazdani, R., Abolhassani, H., & Aghamohammadi, A. (2017). Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? In *Allergologia et Immunopathologia* (Vol. 45, Issue 6, pp. 602–615). Elsevier Doyma.
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.006>

Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Chatila, T., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Picard, C., Puck, J., Torgerson, T. R., Casanova, J. L., & Sullivan, K. E. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 24–64.
<https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>

Tikkanen, E., Havulinna, A. S., Palotie, A., Salomaa, V., & Ripatti, S. (2013). Genetic Risk Prediction and a Two-Stage Risk Screening Strategy for Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33(9), 2261–2266.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA>

Tokgozoglul, L., & Torp-Pedersen, C. (2021a). SCORE2 risk prediction algorithms:new models to estimate 10-year riskof cardiovascular disease in Europe. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 25, pp. 2468–2471). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>

Tokgozoglul, L., & Torp-Pedersen, C. (2021b). SCORE2-OP risk prediction algorithms:estimating incident cardiovascular event risk inolder persons in four geographical risk regions. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 25, pp. 2468–2471). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>

Tousoulis, D., Kampoli, A.-M., Tentolouris, C., Papageorgiou, N., & Stefanadis, C. (2012). The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. In *Current Vascular Pharmacology* (Vol. 10).

<https://doi.org/10.2174/157016112798829760>

- Tzoulaki, I., Siontis, K. C., Evangelou, E., & Ioannidis, J. P. A. (2013). Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Internal Medicine*, *173*(8), 664–671.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3018>
- Ucar, R., Arslan, S., Turkmen, K., & Caliskaner, A. Z. (2015). Accelerated atherosclerosis in patients with common variable immunodeficiency: Is it overlooked or absent? *Medical Hypotheses*, *85*(4), 485–487.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.002>
- Uzzan, M., Ko, H. M., Mehandru, S., & Cunningham-Rundles, C. (2016a). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 18, Issue 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
- Uzzan, M., Ko, H. M., Mehandru, S., & Cunningham-Rundles, C. (2016b). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 18, Issue 4). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0491-3>
- Verbsky, J. W., & Routes, J. M. (2014). Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *35*(3), 330–335.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1376862>
- Vieira, D. G., Costa-Carvalho, B. T., Hix, S., da Silva, R., Correia, M. S. G., & Sarni, R. O. S. (2015). Higher Cardiovascular Risk in Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinaemia Patients. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *66*(4), 237–241.
<https://doi.org/10.1159/000435818>
- Visentini, M., Pellicano, C., Leodori, G., Marrapodi, R., Colantuono, S., Gigante, A., Casato, M., & Rosato, E. (2021). CD21low B cells are predictive markers of new digital ulcers in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, *205*(2), 128–134.
<https://doi.org/10.1111/cei.13604>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., ... Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 34, pp. 3227–3337). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

- Volpe, M., Simona Scalera, S., Trimarco, B., Crepaldi, G., Bellone, S., Bellotti, P., Bertolotti, M., Biffi, A., Consoli, A., Corsini, A., Desideri, G. L., Ferri, C., Grazia Modena, M., Nati, G., Pirro, M., Rubattu, S., Tocci, G., Vigili de Kreutzenberg, S., Volpe autori Allegra Battistoni, R., ... Zaninelli, A. (2021). Gianfranco Parati (Milano), Andrea Passantino (Bari), Alessandra Patelli (Roma), Antonio Pelliccia (Roma), Martino Pengo (Milano), Pasquale Perrone Filardi (Napoli), Gianluca Perseghin (Milano), Matteo Pirro (Perugia), Roberto Pontremoli (Genova), Giuseppe Rengo (Napoli), Roberta Ricotti (Novara), Damiano Rizzoni (Brescia), Bianca Rocca (Roma), Carlo Rotella (Firenze). In *Giuliano Tocci* (Vol. 22, Issue 1). www.aristea.com
- Wallace, S. M. L., Yasmin, McEniery, C. M., Mäki-Petäjä, K. M., Booth, A. D., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2007). Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*, *50*(1), 228–233. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089391>
- Warnatz, K., Denz, A., Drä, R., Braun, M., Groth, C., Wolff-Vorbeck, G., Eibel, H., Schlesier, M., & Peter, H. H. (2002). *Severe deficiency of switched memory B cells (CD27 IgM IgD) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease*. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/99/5/1544/1681334/h8050201544.pdf>
- Wehr, C., Kivioja, T., Schmitt, C., Ferry, B., Witte, T., Eren, E., Vlkova, M., Hernandez, M., Detkova, D., Bos, P. R., Poerksen, G., von Bernuth, H., Baumann, U., Goldacker, S., Gutenberger, S., Schlesier, M., Bergeron-Van Der Cruyssen, F., le Garff, M., Debré, P., ... Warnatz, K. (2008). *The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency*. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06>
- Wilkinson, I. B., Cockcroft, J. R., & McEniery, C. M. (2015). Aortic stiffness as a cardiovascular risk predictor: A promising biomarker likely to be most useful in younger adults with low to moderate risk. In *BMJ (Online)* (Vol. 351). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3764>
- Wing, R. R., Espeland, M. A., Clark, J. M., Hazuda, H. P., Knowler, W. C., Pownall, H. J., Unick, J., Wadden, T., & Wagenknecht, L. (2016). Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: The action for health in diabetes (Look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care*, *39*(8), 1345–1355. <https://doi.org/10.2337/dc16-0509>
- Wolbers, M., Koller, M. T., Wittelman, J. C. M., & Steyerberg, E. W. (2009). Prognostic models with competing risks methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology*, *20*(4), 555–561. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a39056>

Wood, P. M. (2010). Primary antibody deficiency syndromes. In *Current Opinion in Hematology* (Vol. 17, Issue 4, pp. 356–361).
<https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328338f69e>

Yazdani, R., Habibi, S., Sharifi, L., Azizi, G., Abolhassani, H., Olbrich, P., & Aghamohammadi, A. (2020). Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 30(1), 14–34.
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>

Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., & Toplak, H. (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*, 8(6), 402–424.
<https://doi.org/10.1159/000442721>

Zomer, E., Gurusamy, K., Leach, R., Trimmer, C., Lobstein, T., Morris, S., James, W. P. T., & Finer, N. (2016). Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. In *Obesity Reviews* (Vol. 17, Issue 10, pp. 1001–1011). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/obr.12433>

A mia madre, a mio padre.
A mio fratello.

Alle mie amiche e ai miei amici.

A Federica.

A chi c'è sempre stato.
A chi ha fatto parte della mia vita, per un giorno, un anno o un secondo.
A chi è rimasto, a chi ha deciso di andare.

A tutti voi,
Grazie.