



La β_2 -microglobulina come marcatore bioumorale di malattia aterosclerotica nelle dislipidemie familiari

Clara Sacco, Letizia Veronese, Ada Sacchi, Michela Tonani, Giulia Ferrari,
Anna Giulia Falchi, Guido Perani

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

La β_2 -microglobulina come marcatore bioumorale di malattia aterosclerotica nelle dislipidemie familiari

Recenti aneddotiche osservazioni hanno posto in relazione le concentrazioni sieriche di β_2 -microglobulina (MG) con le malattie vascolari in alcuni gruppi di popolazione. Questo studio si è proposto di indagare i rapporti fra β_2 -MG e la malattia aterosclerotica clinica e preclinica in un gruppo di pazienti con dislipidemia di natura genetica.

Sono stati arruolati 68 soggetti (M 44, età media 63 ± 9 anni) portatori di ipercolesterolemia familiare eterozigote ($n=36$) o di iperlipidemia familiare combinata ($n=32$) in trattamento cronico con statine. La presenza di cardiopatia ischemica è stata valutata sulla base della storia clinica, quella di arteriopatia periferica mediante misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI); l'aterosclerosi preclinica è stata indagata tramite misurazione dello spessore intima media (IMT) della parete distale della carotide comune (3 misurazioni per ciascun lato) con ecocolor Doppler. Nove pazienti avevano una storia positiva per cardiopatia ischemica, 6 erano affetti da arteriopatia periferica ($ABI < 0.90$ o > 1.30) e 8 presentavano sia cardiopatia ischemica che arteriopatia periferica. Rispetto ai soggetti non vascolopatici, i pazienti con cardiopatia ischemica ($p=0.015$) e quelli con cardiopatia ischemica associata ad arteriopatia periferica ($p<0.001$), ma non quelli con arteriopatia periferica isolata, mostravano concentrazioni sieriche di β_2 -MG significativamente superiori. La prevalenza sia di malattia coronarica che di arteriopatia periferica mostrava un andamento crescente con i terzili di β_2 -MG. I valori individuali di β_2 -MG erano significativamente correlati in senso positivo sia con l'IMT medio ($r=0.357$, $p<0.01$) che con l'IMT massimo ($r=0.350$, $p<0.01$).

Nei pazienti con dislipidemia familiare trattati con statine le concentrazioni sieriche di β_2 -MG possono essere considerate un marcatore bioumorale di malattia aterosclerotica clinica e preclinica, anche se l'associazione della β_2 -MG con l'arteriopatia periferica è dipendente dalla contemporanea presenza di cardiopatia ischemica.

β_2 -microglobulin as a biohumoral marker of atherosclerosis in familial dyslipidemia

A few recent studies have shown an association between serum levels of β_2 -microglobulin (MG) and vascular disease in different populations. The aim of the present study was to investigate the relationship between β_2 -MG and both clinical and preclinical atherosclerosis in a group of patients with genetic dyslipidemia.

Sixty-eight patients (44 males, mean age 63 ± 9 years) with familial heterozygous hypercholesterolemia ($n=36$) or familial combined hyperlipidemia ($n=32$) on chronic therapy with statins were enrolled. The diagnosis of coronary heart disease (CHD) was based on clinical history and ankle-brachial index (ABI) was used to detect peripheral arterial disease (PAD). Preclinical atherosclerosis was investigated by ultrasound measurement of in-

tima-medial thickness (IMT) of the far wall of common carotid artery (3 measurements in each side). Nine patients had CHD, 6 were affected by PAD (ABI<0.9 or >1.30) and 9 subjects had both CHD and PAD. In comparison with subjects free from vascular disease, serum β_2 MG were significantly higher in patients with either CHD ($p=0.015$) and CHD and PAD ($p<0.01$), but not in those with PAD only. The prevalence of both CHD and PAD increased with increasing tertiles of serum β_2 -MG. Individual serum β_2 -MG showed a significant correlation with mean ($r=0.357$, $p<0.01$) and maximum ($r=0.350$, $p<0.01$) carotid IMT.

In patients with familial dyslipidemia on chronic statin treatment, serum β_2 -MG may be a marker of clinical and preclinical atherosclerosis. However, the association of β_2 -MG with PAD is dependent on the presence of CHD.

Introduzione

La β_2 -microglobulina (MG) è una proteina di basso peso molecolare (11,800 kDa) a struttura globulare, sintetizzata da tutte le cellule nucleate dell'organismo e localizzata sulla superficie di esse, in concentrazioni particolarmente elevate nei linfociti e nei monociti [1]. La β_2 -MG è stata identificata come la catena leggera degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e come tale è implicata nel processo di presentazione degli antigeni agli appropriati T-linfociti CD8⁺.

Nell'ambito clinico, il dosaggio della β_2 -MG sierica è stato utilizzato dapprima nelle malattie linfoproliferative [2-3], e poi in quelle mieloproliferative [4]. In seguito, si è osservato che i livelli sierici di β_2 -MG possono costituire un indice di attività nel corso di alcune malattie infettive, e particolarmente nell'infezione da HIV [5], e di numerose condizioni morbose a carattere autoimmune, quali il lupus eritematoso sistemico [6], l'artrite reumatoide [7], la malattia di Sjogren [8] o la sclerosi multipla [9] ed anche nelle malattie infiammatorie intestinali [10].

Le osservazioni che riguardano i rapporti fra malattia aterosclerotica e β_2 -MG sono finora aneddotiche. È stata riscontrata un'associazione fra β_2 -MG ed aterosclerosi preclinica a livello carotideo ed aortico, valutate rispettivamente come spessore del complesso intima-media (IMT) [11] e come velocità dell'onda sfigmica [12-13]. Altri studi hanno correlato la β_2 -MG con l'incidenza di cardiopatia ischemica e di stroke in donne postmenopausali [14] o infine con la mortalità totale in una popolazione generale di anziani [15]. Del tutto recente è anche l'interesse per la β_2 -MG come potenziale biomarker di arteriopatia periferica: in uno studio di proteomica del plasma mediante spettroscopia di massa, Wilson et al. [16] hanno osservato un'associazione della β_2 -MG con l'arteriopatia periferica, validata dagli stessi Autori in due studi clinici [16] e confermata in una recente indagine condotta in Estonia, che mostrava inoltre una significativa correlazione della β_2 -MG con alcuni indici di rigidità della parete arteriosa, quali la velocità dell'onda sfigmica aortica e l'augmentation index [13].

La presente ricerca ha voluto verificare se, in un gruppo rigorosamente selezionato di soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o iperlipidemia familiare combinata, condizioni nelle quali il fattore di rischio LDL colesterolo esercita un peso preminente, la β_2 -MG presenti un'associazione con le manifestazioni cliniche o precliniche della malattia aterosclerotica.

Materiali e metodi

Casistica

Sono stati ammessi allo studio i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o iperlipidemia familiare combinata afferiti all'Ambulatorio per le Dislipidemie e l'Aterosclerosi della Clinica Medica II, Malattie Vascolari e Metaboliche, della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel periodo 1 novembre 2010 - 31 maggio 2011. In ciascuna settimana di tale periodo sono stati reclutati i primi 4 soggetti che soddisfacevano ai criteri prestabiliti. Sono stati inclusi i soggetti:

- con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH), diagnosticata in base ai criteri del National Institute of Clinical Excellence (NICE) [17] del Regno Unito, oppure con iperlipidemia familiare combinata (FCH), per la quale ci si è avvalsi dei criteri proposti dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [18];
- di età compresa fra 45 e 79 anni negli uomini e 55 e 79 anni nelle donne.

Sono stati esclusi i pazienti:

- con anamnesi di pregresse rivascolarizzazioni dell'aorta o delle arterie degli arti inferiori;
- con Indice di Massa Corporea (BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$;
- affetti da malattie neoplastiche o infiammatorie croniche, di natura autoimmune o meno;
- con insufficienza renale cronica in 4-5° stadio ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$);
- qualsivoglia malattia intercorrente acuta.

Metodiche

Il presente studio si è inserito nella periodica rivalutazione che viene effettuata con ritmo circa triennale su tutti i soggetti portatori di dislipidemia di natura familiare afferenti all'Ambulatorio.

La mattina del giorno programmato, i pazienti venivano invitati a presentarsi a digiuno da almeno 12 ore ed erano poi sottoposti a prelievo di sangue venoso per la determinazione di:

- glicemia;
- colesterolo totale ed HDL;
- trigliceridi;
- creatinina, da cui veniva poi stimata la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) con la formula dello studio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD);
- proteina C-reattiva ad alta sensibilità;
- β_2 -MG.

Tutte le determinazioni sono state effettuate presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche della Fondazione. Per ciascun paziente è stato interrogato il data base dell'Ambulatorio al fine di ricavare il dato della colesterolemia LDL prima dell'inizio del trattamento farmacologico (ove più dati fossero documentabili, è stata considerata la media degli stessi).

La successiva visita comprendeva:

- un aggiornamento dei dati anamnestici personali e familiari;
- la misurazione del peso corporeo e dell'altezza, da cui veniva calcolato il BMI (kg/m^2), nonché della circonferenza addominale, la rilevazione della pressione arteriosa (PA) in posizione assisa (media delle ultime due di una serie di 3 misurazioni a distanza di 2 minuti);
- l'esame obiettivo, con particolare riguardo alla rilevazione dei polsi ed alla ricerca di soffi vascolari.

Ai fini dello studio, i pazienti sono stati considerati affetti da:

- ipertensione arteriosa, se erano in trattamento farmacologico antiipertensivo o se presentavano una PA \geq 140/90 mmHg;
- diabete mellito, se erano in trattamento ipoglicemizzante, se presentavano una glicemia a digiuno \geq 126 mg/dL o una emoglobina glicata \geq 6.5%;
- sindrome metabolica, se soddisfacevano ai criteri ATP III [19] per tale diagnosi.

Indice caviglia-braccio

Per la misurazione dell'ABI, sono stati utilizzati uno sfigmomanometro con manicotto di dimensioni adeguate ed uno strumento Doppler portatile (Dopplex® Huntleigh Diagnostics) dotato di sonda da 8 Mhz a onda continua; la procedura è stata effettuata da due operatori esperti.

I pazienti sono stati fatti giacere sul lettino in decubito supino con la testa minimamente sollevata per alcuni minuti prima di procedere all'esame. Il manicotto è stato poi applicato appena al di sopra della piega antecubitale destra e sinistra, successivamente appena al di sopra della caviglia destra e sinistra ed infine di nuovo sopra la piega antecubitale destra e sinistra e la sonda posta rispettivamente in corrispondenza delle arterie brachiali, delle tibiali anteriori o pedie, delle tibiali posteriori e di nuovo delle brachiali. Il manicotto è stato gonfiato e poi decompresso; la ricomparsa del segnale Doppler in ciascuna delle arterie è stato considerato il valore della pressione sistolica dell'arteria.

Per ciascun arto superiore è stata considerata la media delle due misurazioni effettuate; di esse, la pressione più alta è stata utilizzata come denominatore per il calcolo dell'ABI.

Per il numeratore, in accordo con il metodo di Schröder et al. [20], per il calcolo dell'ABI destro e sinistro si è utilizzato per ciascuno dei due arti la pressione sistolica inferiore tra quella della tibiale anteriore e della tibiale posteriore di ciascun lato. Il valore inferiore tra l'ABI destro e l'ABI sinistro così ottenuti è stato considerato il valore dell'ABI di ciascun soggetto.

È stato ritenuto patologico, e quindi espressione di arteriopatía periferica, un valore di ABI $<$ 0.90. È stato parimenti considerato patologico, in quanto espressione di arterie incomprimibili, un valore di ABI \geq 1.30.

Eco Doppler dei tronchi sopraaortici

L'ecocolor Doppler TSA è stato eseguito tramite un ecocolor Doppler (Philips - Sonos 5500), con sonda lineare (3.5-11 MHz), a paziente supino, con il capo lievemente iperesteso, extraruotato di circa 45° rispetto all'asse carotideo esaminato. Gli assi carotidei sono stati esplorati attraverso un approccio posteriore, laterale ed anteriore, in sezione longitudinale e trasversale, e l'esame è stato svolto, sotto traccia elettrocardiografica, da un unico operatore esperto in ecografia vascolare, che ha validato la propria metodica [21]. Le immagini prescelte dall'operatore sono state congelate e analizzate in corrispondenza della R della traccia ECG, in telediastole, per minimizzare la variabilità degli spessori di parete durante il ciclo cardiaco. Con il termine di spessore intima-media (Intima Media Thickness, IMT) si intende la distanza misurata in ultrasonografia B-mode con sonda parallela all'asse del vaso, tra due linee iperecogene parallele, contenenti al loro interno uno spazio anecogeno, che creano un'immagine a binario descritta per la prima volta da Pignoli et al. [22] e visibile nei vasi superficiali a decorso rettilineo (le carotidi e le femorali), soprattutto sulla parete distale della carotide comune, meno condizionata da artefatti. Tale spessore rappresenta il corrispettivo ecografico della distanza fra l'interfaccia che si genera tra lume-intima e quella media-avventizia nella parete vasale. L'IMT è stato misurato manualmente su immagine congelata dallo stesso operatore esperto, in corrispondenza della biforcazione, ad un centimetro ed a due centimetri dal divisore di flusso per ciascuna carotide comune.

Ai fini dello studio, per ciascun paziente sono stati determinati ed espressi in mm l'IMT medio, media delle sei misurazioni effettuate (tre per ogni lato) e l'IMT massimo (IMT max), vale a dire il valore più elevato.

Statistica

Le variabili sono state espresse come media \pm deviazione standard. Il confronto fra i gruppi è stato condotto mediante il test t di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue e il test del χ^2 nel caso di variabili categoriche. Laddove indicato, è stato calcolato l'indice di correlazione lineare r fra variabili continue. Sono stati considerati significativi i valori di $p < 0.05$.

Risultati

Sono stati arruolati nello studio 68 pazienti, 44 di genere maschile e 24 di genere femminile, di età compresa fra 45 e 79 anni (media 63 ± 9 anni). Di essi, 36 erano affetti da FH eterozigote e 32 da FCH. Tutti erano in trattamento farmacologico con statine, tranne un soggetto di prima diagnosi ed un secondo intollerante a tali farmaci per mialgie. Diciassette pazienti (25%) avevano una storia positiva per cardiopatia ischemica clinicamente manifesta; quattordici (20.6% della casistica) sono risultati affetti da arteriopatia periferica, diagnosticata sulla base di $ABI < 0.90$ o > 1.30 .

Il valore medio di β_2 -MG è risultato di $1,963 \pm 590$ $\mu\text{g/L}$; la distribuzione delle frequenze di β_2 -MG è riportata nella figura 1. Non si sono apprezzate differenze significative nelle concentrazioni di β_2 -MG sia rispetto al genere ($1,913 \pm 621$ $\mu\text{g/L}$ negli uomini vs $2,055 \pm 528$ $\mu\text{g/L}$ nelle donne, $p = 0.347$) che al tipo di dislipidemia ($1,947 \pm 654$ $\mu\text{g/L}$ nella FH vs $1,980 \pm 518$ $\mu\text{g/L}$ nella FCH, $p = 0.818$). Rispetto ai pazienti esenti da entrambe le patologie vascolari ($n = 45$, $1,799 \pm 307$ $\mu\text{g/L}$), le concentrazioni di β_2 -MG erano significativamente superiori sia nei soggetti portatori di cardiopatia ischemica ($n = 17$, $2,256 \pm 958$ $\mu\text{g/L}$, $p = 0.006$) che in quelli affetti da arteriopatia periferica ($n = 14$, $2,330 \pm 841$ $\mu\text{g/L}$, $p = 0.001$).

Nella tabella 1 sono riportate le principali caratteristiche biologiche e la prevalenza dei fattori di rischio maggiori nei tre gruppi di pazienti. Rispetto ai controlli, i pazienti coronaropatici mostravano anche concentrazioni di colesterolo HDL significativamente inferiori ($p = 0.036$) e di trigliceridi significativamente superiori ($p = 0.042$), quelli con arteriopatia periferica trigliceridi più elevati ($p = 0.014$) ed eGFR più bassa ($p = 0.016$). Nei pazienti con cardiopatia ischemica, la prevalenza di ipertensione arteriosa era superiore rispetto ai controlli ($p = 0.003$).

La figura 2 mostra i valori medi delle concentrazioni sieriche di β_2 -MG in rapporto alla presenza di cardiopatia ischemica e di arteriopatia periferica isolate ed in associazione. Rispetto ai pazienti esenti da entrambe le patologie vascolari ($n = 45$, $1,799 \pm 307$ $\mu\text{g/L}$), quelli affetti da cardiopatia ischemica isolata ($n = 9$, $2,211 \pm 886$ $\mu\text{g/L}$, $p = 0.015$) o associata ad arteriopatia periferica ($n = 8$, $2,689 \pm 951$ $\mu\text{g/L}$, $p < 0.001$) presentavano concentrazioni significativamente superiori.

Nei pazienti affetti da arteriopatia periferica isolata i livelli di β_2 -MG ($n = 6$, $1,853 \pm 311$ $\mu\text{g/L}$) non erano tuttavia significativamente differenti da quelli dei soggetti non vascolopatici. La prevalenza sia di malattia coronarica che di arteriopatia periferica mostrava un andamento crescente con la β_2 -MG sierica (Figura 3): per quanto riguarda la cardiopatia ischemica, la prevalenza nei terzili di β_2 -MG andava dal 9% al 26% al 39% con una differenza significativa fra i due terzili estremi ($p = 0.019$). La prevalenza di arteriopatia periferica passava dal 14% nel terzile inferiore al 16% in quello intermedio al 30% in quello superiore, ma le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

La correlazione tra ABI e β_2 -MG sierica non è risultata statisticamente significativa ($r = -0.117$, p n.s.). Anche per quanto riguarda l'aterosclerosi preclinica a livello carotideo, si è osservata un'associazione con i terzili di β_2 -MG sierica, come illustrato nella figura 4: l'IMT medio progrediva da 0.95 ± 0.11 mm nel terzile inferiore a 1.04 ± 0.15 mm nel terzile intermedio ($p = 0.05$) a 1.14 ± 0.18 mm nel terzile superiore ($p = 0.001$ vs 1° terzile).

Analogamente, l'IMT massimo andava da 1.14 ± 0.15 mm a 1.26 ± 0.20 mm ($p=0.052$) a 1.39 ± 0.29 mm ($p=0.003$). La correlazione fra i singoli valori di concentrazioni di β_2 -MG e di IMT medio ($r=0.357$, $p<0.01$) e IMT massimo ($r=0.350$, $p<0.01$) è risultata significativa.

Discussione

I risultati ottenuti in questo studio indicano che nei pazienti affetti da dislipidemia di natura genetica, energeticamente trattati con statine, un aumento delle concentrazioni sieriche di β_2 -MG si associa a tutte le manifestazioni della malattia aterosclerotica. I pazienti che avevano una documentata storia positiva per sindrome coronarica acuta o per interventi di rivascolarizzazione coronarica si caratterizzavano per concentrazioni di β_2 -MG significativamente più elevate rispetto ai soggetti indenni da patologie vascolari, oltre che per un'augmentata prevalenza di ipertensione e meno rilevanti differenze nei livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo HDL. Inoltre la prevalenza di cardiopatia ischemica mostrava un significativo andamento crescente con i terzili di β_2 -MG.

All'estremo opposto della malattia vascolare, l'IMT, il cui aumento viene generalmente ritenuto la più precoce modificazione in senso aterosclerotico della parete vascolare rilevabile con tecniche di imaging, ha mostrato una significativa correlazione con le concentrazioni di β_2 -MG, considerate sia come variabile continua che come variabile categorica (terzili).

Anche i pazienti affetti da arteriopatia periferica, diagnosticata in base al rilievo di un $ABI < 0.90$ o > 1.30 , mostravano livelli sierici di β_2 -MG significativamente superiori rispetto ai controlli non vasculopatici, ma la forza di tale associazione viene sminuita dal fatto che i soggetti con arteriopatia periferica isolata (non associata cioè a cardiopatia ischemica) avevano in realtà concentrazioni medie di β_2 -MG assai vicine a quelle dei controlli (Figura 2). Anche se la β_2 -MG è stata recentemente proposta come marcatore specifico di arteriopatia periferica nella popolazione generale sulla base di studi di proteomica, l'associazione fra arteriopatia periferica e β_2 -MG non appare quindi indipendente dalla presenza di malattia coronarica nei pazienti con dislipidemia familiare.

Pur con i limiti di una numerosità relativamente scarsa e di un'analisi univariata, sembra potersi concludere che nelle dislipidemie su base genetica un aumento dei livelli circolanti di β_2 -MG accompagna l'aterosclerosi dalle fasi del tutto iniziali di malattia preclinica a quelle avanzate di cardiopatia ischemica che ha raggiunto l'estrinsecazione clinica con una sindrome coronarica acuta o con la necessità di ricorso a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica. La β_2 -MG si propone quindi come un importante indicatore del rischio residuo che continua a gravare sui soggetti portatori di dislipidemia familiare adeguatamente trattati con statine. Resta affidato a studi di più ampia portata il compito di verificare se questo possa valere anche per la generalità della popolazione in terapia con statine.

Tabelle e figure

Tabella 1. Variabili biologiche (esprese come media \pm d.s.) e prevalenza (%) di fattori di rischio in rapporto alla presenza di cardiopatia ischemica (CHD) e di arteriopatia periferica (PAD). FH=ipercolesterolemia familiare, FCH=iperlipidemia familiare combinata, MCV=malattia cardiovascolare, hs-PCR=proteina C reattiva ad alta sensibilità, eGFR=velocità di filtrazione glomerulare stimata.

Parametri	Controlli (n=45)	CHD (n=17)	PAD (n=14)	C vs PAD (p value)	C vs CHD (p value)
Genere, M/F	30/15	10/7	8/6	0.516	0.558
Età, anni,	61 \pm 9	66 \pm 6	66 \pm 8	0.061	0.070
Dislipidemia, FH/FCH	23/22	11/6	6/8	0.590	0.337
MVC famil., %	49	41	36	0.388	0.587
Fumo, %	16	18	36	0.101	0.835
Obesità, %	16	23	21	0.609	0.463
Obesità viscerale, %	31	47	50	0.197	0.242
Ipertensione, %	53	94	71	0.231	0.003
Sindr. metabolica,%	29	41	50	0.145	0.356
Col. LDL bas., mg/dL	243 \pm 55	233 \pm 70	220 \pm 49	0.229	0.614
Col. totale, mg/dL	231 \pm 55	218 \pm 53	217 \pm 58	0.425	0.399
Col. LDL, mg/dL	149 \pm 51	136 \pm 53	129 \pm 56	0.222	0.401
Col. HDL, mg/dL	54 \pm 11	48 \pm 12	53 \pm 13	0.696	0.036
Trigliceridi, mg/dL	130 \pm 50	169 \pm 100	177 \pm 86	0.014	0.042
Glicemia, mg/dL	94 \pm 16	92 \pm 12	94 \pm 15	0.943	0.674
β 2-MG, μ g/L	1,799 \pm 307	2,256 \pm 958	2,330 \pm 841	0.001	0.006
Hs-PCR mg/L	1.5 \pm 1.4	1.5 \pm 1.3	2.2 \pm 1.8	0.143	0.916
eGFR	85 \pm 13	78 \pm 21	74 \pm 20	0.016	0.153

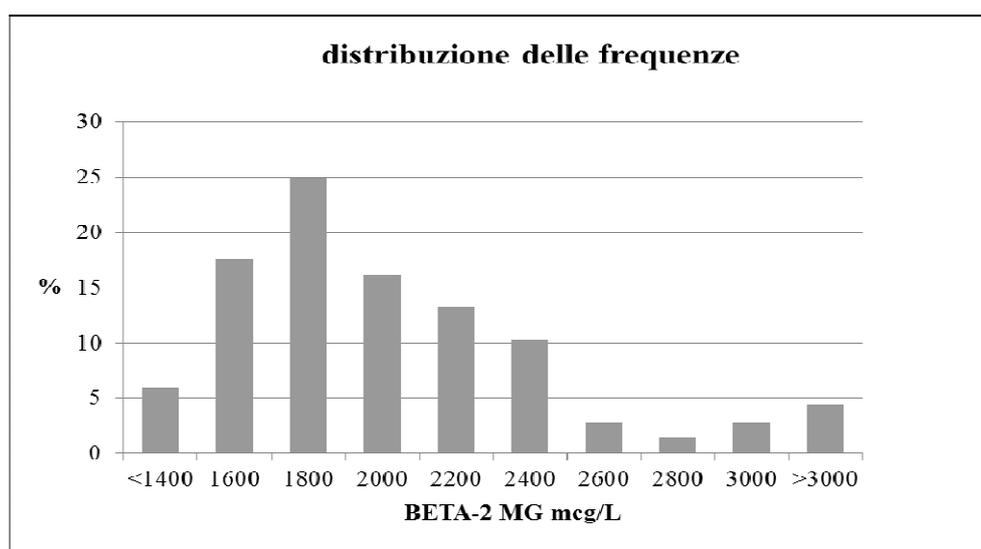


Figura 1. Distribuzione delle frequenze delle concentrazioni sieriche di β -2 microglobulina nella casistica.

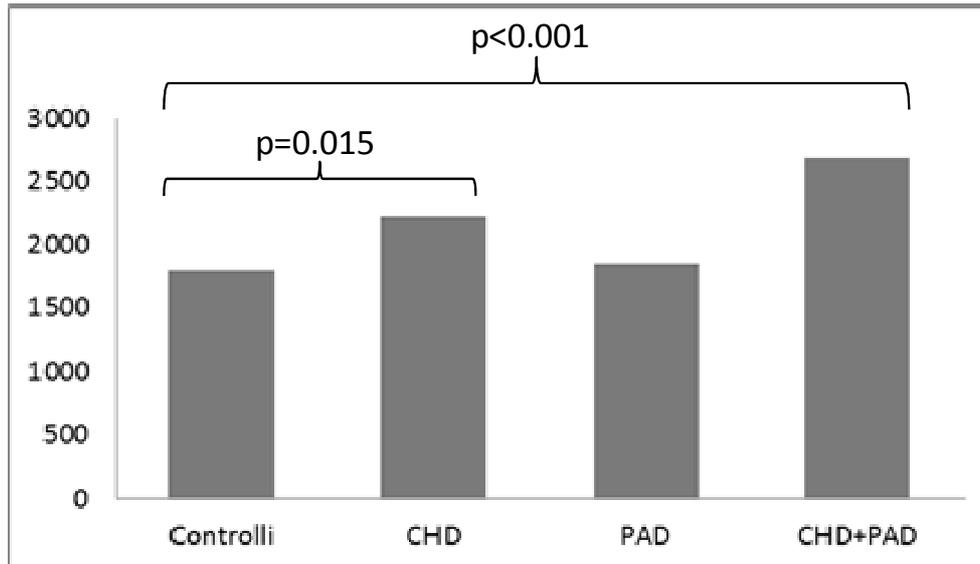


Figura 2. Valori medi delle concentrazioni sieriche di β -2 microglobulina in rapporto alla presenza di cardiopatia ischemica (CHD) e arteriopatia periferica (PAD).

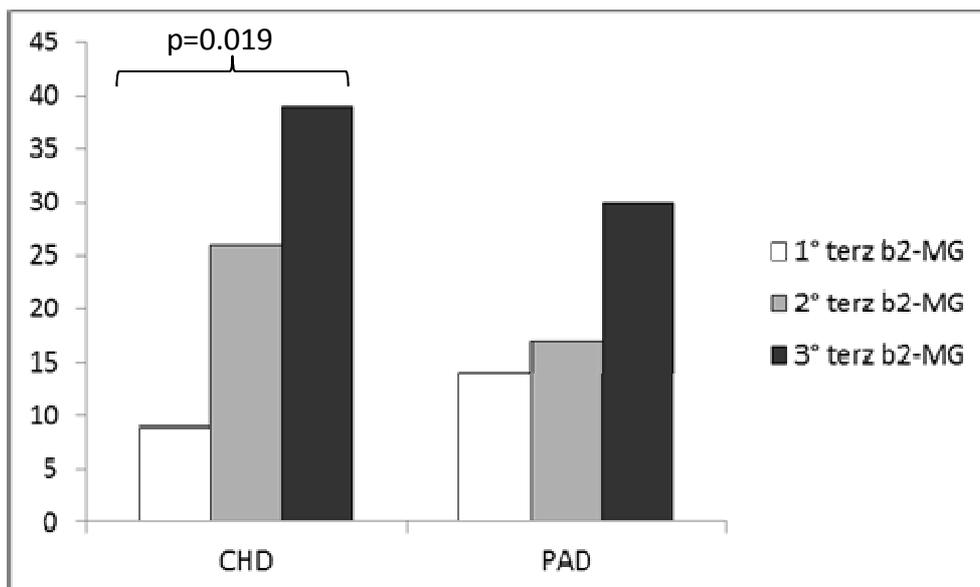


Figura 3. Prevalenza di arteriopatia periferica e di cardiopatia ischemica in rapporto ai tertili di concentrazione sierica di β ₂-microglobulina.

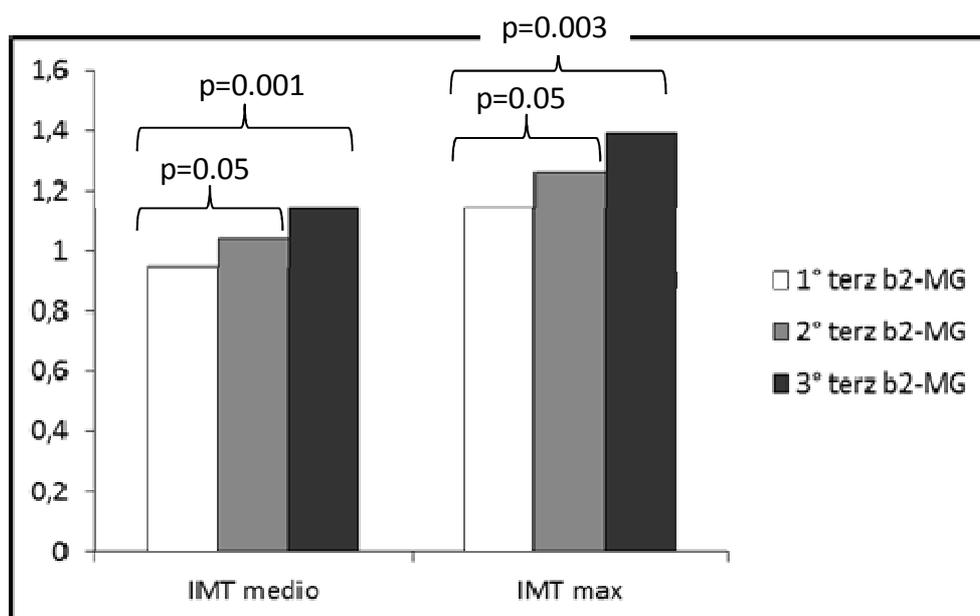


Figura 4. Valori medi di spessore medio-intimale (IMT) carotideo medio e massimo in rapporto ai tertili di concentrazione sierica di β_2 -microglobulina.

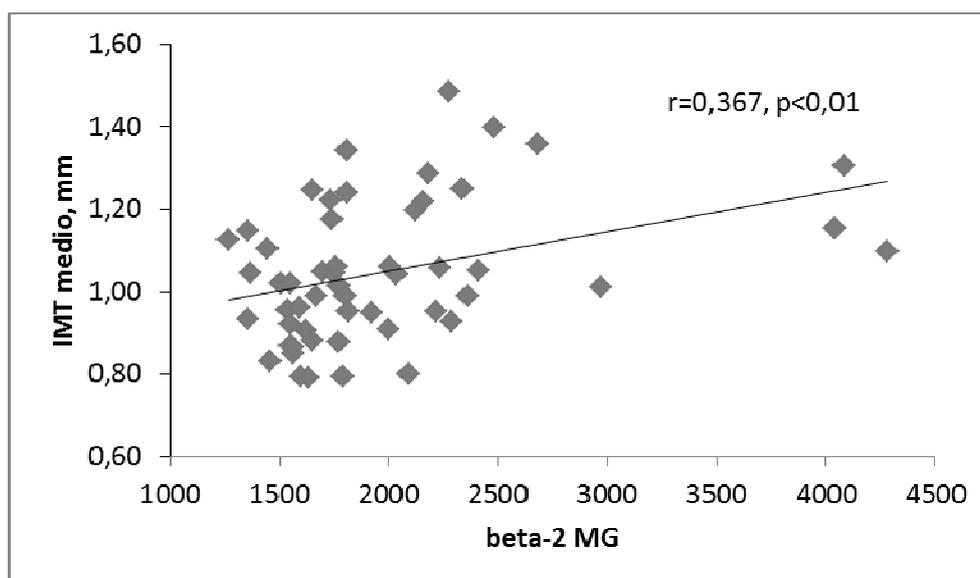


Figura 5. Distribuzione dei valori individuali di spessore medio-intimale (IMT) medio carotideo e di concentrazione sierica di β_2 -microglobulina.

Bibliografia

1. Heegard NHH. β_2 -microglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid* 2009;16:151.
2. Morra E. The biological markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol Markers* 1999;14:149.
3. Zulfian GB. Multiple myeloma: clinical evaluation of plasma cell lymphoproliferative disorders and initial management. *Semin Haematol* 1997;34(suppl 1):29.
4. Bourants KL, Hatzmichael EC, Makis AC et al. Serum beta-2 microglobulin, TNF-alpha and interleukins in myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1999;63:19.

5. Ullum H, Lepri AC, Katzenstein TL et al. Prognostic value of single measurements of beta-2-microglobulin, immunoglobulin A in HIV disease after controlling for CD4 lymphocyte counts and plasma HIV RNA levels. *Scand J Infect Dis* 2000;32:371.
6. Kim HA, Jeon JY, Yoon SM et al. Beta 2-microglobulin can be a disease activity marker in systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2010;339:337.
7. Viergever PP, Swaak AJ. Urine- and serum beta- 2-microglobulin in patients with rheumatoid arthritis: a study of 101 patients without signs of kidney disease. *Clin Rheumatol* 1989;8:368.
8. Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome-clinical and laboratory markers of disease activity. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:114.
9. Bagnato F, Durastanti V, Finamore L et al. Beta-2-microglobulin and neopterin as markers of disease activity in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003;24(suppl 5):S301.
10. Yamamoto-Furusho JK, Camacho-Escobedo J, Tellez-Avila F et al. Serum levels of beta2 microglobulin and ultrasensitive C-reactive protein as markers of histological activity in ulcerative colitis. *Gac Med Mex* 2010;146:31.
11. Zamrudtal A, Sezer S, Demircan S et al. Cardiac troponin I and beta 2 microglobulin as risk factors for early-onset atherosclerosis in patients on hemodialysis. *Nephrology* 2005;10:453.
12. Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E et al. Relationship of β_2 -microglobulin to arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2005;28:505.
13. Kals J, Zagara M, Serg M et al. β_2 -microglobulin, a novel biomarker of peripheral arterial disease, independently predicts aortic stiffness in these patients. *Scand J Clin Lab Invest* (2011); in press.
14. Prentice RL, Paczesny SJ, Aragaki A et al. Novel proteins associated with risk for coronary heart disease or stroke among postmenopausal women identified by in-depth plasma proteome profiling. *Genome Med* 2010;2:48.
15. Shinkai S, Chaves PH, Fujiwara Y et al. Beta-2 microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Int Med* 2008;168:200.
16. Wilson AM, Kimura E, Harada RK et al. β_2 -microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease. Proteomic profiling and clinical studies. *Circulation* 2007;116:1396.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. 2008 (Clinical Guideline 71).
18. <<www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13>>.
19. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143.
20. Schröder F, Diehm N, Kareem S et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44:531.
21. Martignoni A, Tinelli C, Centeleghe P et al. Repeatability study of ultrasonographic intima-media thickness (IMT) measurement. *Int Angiol* 1997;18(suppl 1):139.
22. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399.