

Studi osservazionali Calcificazioni coronariche in una popolazione di donne in post-menopausa affette da sindrome metabolica

Carlo Ratti¹, Laura Grassi², Emilio Chiurlia², Francesca Bursi², Bruno Bompani¹,
Emiliana Ferramosca³, Maria Grazia Modena²

¹U.O. di Cardiologia, Ospedale di Mirandola, Mirandola (MO), ²U.O. di Cardiologia, Policlinico di Modena, Modena,
³U.O. di Nefrologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:
Cardiovascular risk;
Coronary calcifications;
Metabolic syndrome;
Multislice computed
tomography.

Background. The aim of this study was to evaluate the burden of coronary calcifications in a subgroup of post-menopausal women with metabolic syndrome (MS) in agreement with the National Cholesterol Educational Program-Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III) definition.

Methods. We studied 81 women (43 control subjects and 38 women with MS) in agreement with the NCEP-ATP III definition undergoing multislice computed tomography for evaluation of coronary calcifications. The patients were similar for Framingham risk score.

Results. The severity and extent of coronary artery calcifications were higher in individuals with MS (10.8 ± 15.8 vs 3.02 ± 5.6 ; $p = 0.006$). In all patients total cholesterol, low-density lipoproteins and triglycerides were correlated with calcium score ($p < 0.05$) while high-density lipoproteins were inversely correlated with coronary calcifications. In women with MS total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were correlated with calcium score.

Conclusions. Women with MS have a higher burden of subclinical coronary atherosclerosis. The correlation between MS and calcium score concerned more the presence rather than the severity of coronary calcifications. Moreover, no correlation was observed among single components of MS in agreement with the NCEP-ATP III definition.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (9): 574-579)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 febbraio 2007; nuova stesura il 18 maggio 2007; accettato il 6 giugno 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Ratti

U.O. di Cardiologia
Ospedale di Mirandola
Via Fogazzaro, 1
41037 Mirandola (MO)
E-mail:
ratticarlo@hotmail.com

Introduzione

Il concetto di sindrome metabolica (SM) rappresenta uno dei più importanti progressi nella gestione della malattia cardiovascolare degli ultimi 10 anni. Precedentemente, i medici trattavano spesso il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia associate tra loro come forme morbose separate, senza considerare l'impatto del trattamento dell'una sulle altre. Dal 1956 a oggi, infatti, l'associazione di entità metaboliche che possono presentarsi collegate all'obesità viscerale, nell'età adulta, è stata denominata in modo diverso. Vague¹ nel 1956 definì "sindrome dell'obesità androide" l'associazione di obesità addominale, diabete e gotta; 10 anni più tardi Avogaro et al.² utilizzarono il termine di "sindrome plurimetabolica" per descrivere un evento patologico caratterizzato da obesità, diabete, iperlipidemia e ipertensione. In seguito sono state utilizzate diverse definizioni per indicare la coesistenza di più disordini metabolici nello stesso individuo.

Nel 1998, la commissione consultiva dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha per la prima volta presentato una definizione diagnostica di SM³. Pochi anni dopo, il National Institute of Health⁴ ha proposto i criteri per la diagnosi di SM: la presenza di tre o più dei seguenti disordini nello stesso paziente era sufficiente per identificare la sindrome:

- circonferenza vita ≥ 102 cm nei maschi, ≥ 88 cm nelle femmine;
- glicemia a digiuno ≥ 110 mg/dl;
- ipertensione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg;
- ipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl;
- ridotto colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL) ≤ 40 mg/dl nei maschi; ≤ 50 mg/dl nelle femmine.

L'aterosclerosi subclinica è un fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari. Pertanto, la valutazione della presenza di malattia aterosclerotica riveste un ruolo importante nella diagnosi precoce di malattia cardiovascolare^{5,6}.

Precedenti studi hanno dimostrato una significativa correlazione tra aterosclerosi subclinica, evidenziata tramite ecografia bidimensionale carotidea e tomografia computerizzata spirale multistrato (MSCT) e SM. Inoltre, nei pazienti affetti da SM, la progressione dell'aterosclerosi carotidea e coronarica è maggiore rispetto alla popolazione generale^{7,8}. Pertanto, abbiamo calcolato l'ammontare di calcio coronarico, il *calcium score*, marker surrogato di aterosclerosi subclinica, in una coorte di soggetti con SM. Ad oggi, le metodiche che permettono tale quantificazione sono rappresentate dalla tomografia a fascio di elettroni e dalla MSCT. Lo scopo dell'acquisizione tomografica è di ottenere immagini del cuore nella fase del ciclo cardiaco in cui sono meno presenti artefatti da movimento, cioè durante la fase telediastolica; questo avviene attraverso la registrazione elettrocardiografica del paziente che consente la rappresentazione di immagini sempre nella medesima fase cardiaca⁹.

Lo scopo dello studio è stato di valutare l'estensione e severità delle calcificazioni coronariche in una coorte di donne in post-menopausa affette da SM, secondo la definizione del National Cholesterol Educational Program-Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III).

Materiali e metodi

Le donne arruolate nello studio provenivano tutte dal Centro Benessere Donna, Centro polispecialistico per la valutazione e terapia delle patologie associate alla post-menopausa, situato presso la Cattedra di Cardiologia dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Delle donne afferite presso il Centro Benessere Donna tra il 2001 e il 2003, 38 (15%) presentavano SM in accordo ai criteri diagnostici proposti dall'NCEP-ATP III. Queste pazienti sono state confrontate con un gruppo di controllo, afferito nello stesso intervallo di tempo presso lo stesso Centro, senza SM con profilo di rischio coronarico sovrapponibile secondo il Framingham risk score.

Una storia familiare positiva per cardiopatia ischemica è stata definita come la presenza di un parente di primo grado con infarto del miocardio o ictus prima dei 55 anni, se di sesso maschile, o di 65 anni se di sesso femminile. La pressione arteriosa era data dalla media di due misurazioni consecutive effettuate ad un intervallo di 5 min l'una dall'altra. È stata definita ipertensione un valore di pressione sistolica >140 mmHg o di pressione diastolica >90 mmHg o l'uso di farmaci antipertensivi. L'indice di massa corporea è stato calcolato come rapporto tra peso corporeo (kg) diviso il quadrato dell'altezza (m²). È stato definito diabete una glicemia a digiuno ≥126 mg/dl o l'uso di farmaci ipoglicemizzanti. Sono stati misurati, inoltre, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, il colesterolo legato

a lipoproteine a bassa densità (LDL), i trigliceridi. Sono state escluse le donne con evidenza clinica di malattia cardiovascolare, diabete, cancro o insufficienza renale.

Sindrome metabolica

La presenza di SM è stata determinata secondo i criteri dell'NCEP-ATP III⁴.

Framingham risk score

Abbiamo calcolato il rischio di morte o di infarto miocardico non fatale a 10 anni utilizzando il punteggio di rischio pubblicato dall'NCEP-ATP III⁴.

Il punteggio di rischio totale è stato calcolato per ogni paziente in base all'età e alla presenza di ipertensione, iperlipidemia e abitudine tabagica.

Calcio coronarico

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a MSCT utilizzando un Light Speed Plus multislice scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). La durata complessiva della scansione è di 15-20 s secondo l'anatomia e le dimensioni del paziente. I parametri di scansione sono numero di detettori/collimazione 16/0.75 mm, tempo di rotazione del tubo radiogeno 420 ms, avanzamento/rotazione 3.0 mm, 120 kVp, 320 mAs, campo di vista 150 mm, spessore effettivo dello strato 0.75 mm, intervallo di ricostruzione 0.4 mm, filtro di convoluzione per tessuti molli. La metodologia descritta ricalca quella utilizzata. L'algoritmo di ricostruzione sfrutta la possibilità di sincronizzare retrospettivamente la ricostruzione delle immagini secondo una particolare fase del ciclo cardiaco espressa come percentuale dell'intervallo R-R, oppure come distanza dalla successiva onda R espressa in ms.

Nella nostra esperienza, al fine di valutare adeguatamente le coronarie sono necessarie fino a tre finestre di ricostruzione distinte localizzate nella fase telediastolica a -350, -400 e -450 ms dalla successiva onda R. Gli strati così ricostruiti possono essere definiti isocardiografici, poiché appartengono alla stessa fase del ciclo cardiaco. La risoluzione temporale effettiva permessa con questo algoritmo è di 210 ms per 180° di rotazione, ma può scendere fino a 105 ms combinando le informazioni provenienti da due cicli cardiaci adiacenti (ricostruzione multisegmentaria).

Il calcio coronarico è stato quantificato utilizzando il software Smart Score (GE Medical Systems). Il grado di calcificazioni è stato calcolato usando sia il metodo di Agatston et al.¹⁰ che quello volumetrico, già descritti in altra sede¹¹. Noi abbiamo scelto di riportare solo il metodo volumetrico perché è più riproducibile e perché rappresenta una misura quantitativa.

Analisi statistica

I dati sono presentati come percentuale (variabili categoriche) e come media ± DS (variabili continue). Le pazienti sono state suddivise in due gruppi in base alla

presenza di SM. I confronti tra i due gruppi sono stati effettuati con il test χ^2 per confronti tra variabili categoriche e con il test *t* di Student per variabili continue.

L'analisi di regressione lineare è stata eseguita utilizzando il calcio coronarico come variabile dipendente (continua); le variabili risultate significative all'analisi univariata sono state inserite nel modello di analisi multivariata. Tale analisi multivariata è stata eseguita sul sottogruppo di pazienti con SM. Si è scelto di utilizzare come variabile dipendente il calcio in quanto variabile continua in modo da aumentare la potenza statistica.

I risultati ottenuti utilizzando come variabile dipendente il 75° percentile erano simili. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Sono state arruolate 81 pazienti. Le caratteristiche di base dell'intera popolazione sono presentate in Tabella 1. Le pazienti sono state divise in due gruppi: quelle

Tabella 1. Caratteristiche di base dell'intera popolazione.

Età (anni)	54.83 ± 5.19
Calcio coronarico	6.72 ± 12.1
BMI (kg/m ²)	27.84 ± 2.7
Colesterolo totale (mg/dl)	192.84 ± 50.8
Colesterolo LDL (mg/dl)	112.00 ± 37.5
Colesterolo HDL (mg/dl)	50.32 ± 10.5
Trigliceridi (mg/dl)	145.22 ± 61.9
Glicemia (mg/dl)	107.15 ± 15.5
Pressione sistolica (mmHg)	133.69 ± 9.4
Pressione diastolica (mmHg)	78.62 ± 6.6
Circonferenza vita (cm)	88.52 ± 4.6
Fumo	20 (24.7%)
75° percentile	13 (16%)
Familiarità	19 (23.5%)
Sindrome metabolica	38 (46.9%)

BMI = indice di massa corporea; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità.

Tabella 2. Confronto tra pazienti con e senza sindrome metabolica.

	Sindrome metabolica	No sindrome metabolica	p
Età (anni)	54.1 ± 4.8	55.4 ± 5.4	0.23
Calcio coronarico	10.8 ± 15.8	3.02 ± 5.6	0.006
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 3.2	27.5 ± 2.1	0.25
Colesterolo totale (mg/dl)	196.5 ± 52.4	189.5 ± 49.8	0.53
Colesterolo LDL (mg/dl)	112.5 ± 38.7	111.4 ± 36.8	0.89
Colesterolo HDL (mg/dl)	48.5 ± 10.6	51.8 ± 10.2	0.15
Trigliceridi (mg/dl)	167.6 ± 64.4	125.4 ± 52.7	0.002
Glicemia (mg/dl)	107.9 ± 16.5	106.4 ± 14.7	0.66
Pressione sistolica (mmHg)	135.9 ± 9.4	131.6 ± 9.01	0.04
Pressione diastolica (mmHg)	79.6 ± 5.9	77.7 ± 7.09	0.20
Circonferenza vita (cm)	90.08 ± 4.4	87.1 ± 4.3	0.004
Framingham risk score	7.2 ± 5.0	7.1 ± 4.8	0.96

BMI = indice di massa corporea; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità.

con SM (n = 38) e quelle senza SM (n = 43). Nella Tabella 2 vengono confrontate le caratteristiche di base delle pazienti con e senza SM. Le pazienti differivano per calcio coronarico (la cui media era 3 volte più elevata nelle pazienti con SM), pressione sistolica, trigliceridemia e circonferenza vita (tutti $p < 0.05$).

Nell'intera popolazione è stata eseguita una correlazione tra calcio coronarico e caratteristiche di base utilizzando un'analisi di regressione lineare univariata in cui il calcio coronarico veniva utilizzato come variabile dipendente. Nella Tabella 3 sono rappresentate tali correlazioni. Il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i trigliceridi erano positivamente correlati con il calcio coronarico (tutti i $p < 0.05$). Il colesterolo HDL era inversamente correlato al calcio coronarico. Le altre variabili non erano significativamente correlate con il calcio coronarico. Una simile analisi è stata ripetuta per le sole pazienti con SM (Tabella 3). Il colesterolo totale e LDL erano positivamente correlati al calcio coronarico nelle pazienti con SM. Ovvero all'aumentare del colesterolo totale e delle LDL aumentava il valore di calcio

Tabella 3. Correlazione tra calcio coronarico e caratteristiche nell'intera popolazione e nelle pazienti con sindrome metabolica (SM): regressione lineare univariata.

	Intera popolazione		Pazienti con SM	
	r	p	r	p
Età	0.017	0.88	-0.02	0.90
Circonferenza vita	0.094	0.40	0.01	0.94
BMI	0.04	0.72	0.02	0.89
Colesterolo totale	0.31	0.004	0.42	0.008
Colesterolo LDL	0.37	0.001	0.54	0.000
Colesterolo HDL	-0.23	0.034	-0.17	0.30
Trigliceridi	0.30	0.05	0.15	0.35
Glicemia	0.12	0.25	0.11	0.50
Pressione sistolica	0.07	0.49	0.09	0.56
Pressione diastolica	0.01	0.89	0.07	0.66

BMI = indice di massa corporea; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità

coronarico. La correlazione tra LDL e calcio coronarico era più stretta nel sottogruppo di pazienti con SM (il coefficiente di correlazione r era di 0.54 nelle pazienti con SM vs 0.37 nell'intera popolazione).

In questo sottogruppo non è stata osservata una correlazione significativa tra calcio coronarico e HDL probabilmente per lo scarso numero di pazienti costituenti il sottogruppo. Tuttavia vi era una correlazione inversa non significativa tra HDL e calcio coronarico simile alla correlazione analogamente inversa, ma significativa osservata nell'intera popolazione. Ciò suggerisce che in presenza di un campione più ampio di donne con SM tale correlazione potrebbe risultare significativa.

Le variabili che erano significativamente correlate al calcio coronarico nell'analisi univariata (colesterolo totale e LDL) sono state inserite in un modello di analisi multivariata in cui l'età era forzata nel modello (pur non essendo significativa all'analisi univariata) sulla base dei dati presenti in letteratura dimostranti la forte correlazione tra calcio coronarico ed età (Tabella 4). Da tale analisi di regressione lineare multivariata il colesterolo LDL emerge come unico fattore indipendentemente correlato in modo significativo al calcio coronarico nelle pazienti con SM sottolineando l'importanza di questo fattore di rischio nelle pazienti con SM.

Discussione

I nostri risultati permettono di evidenziare una maggiore severità di aterosclerosi coronarica subclinica, evidenziata con un valore più alto di calcio coronarico, nelle donne asintomatiche affette da SM rispetto al gruppo di controllo. La prima particolarità che emerge dai nostri dati è che la correlazione tra SM e calcio coronarico riguarda più la presenza che la severità delle calcificazioni, in accordo con un precedente lavoro di Hunt et al.¹². Secondo punto di rilievo è invece l'assenza di correlazione individuale all'analisi univariata tra i singoli cinque componenti la definizione di SM (secondo i criteri NCEP-ATP III) e l'estensione dei depositi calcifici. Tuttavia, la forte associazione tra calcio coronarico e SM (con valore di calcio coronarico oltre 3 volte più elevato nelle donne con SM) suggerisce che quando questi fattori vengono considerati globalmente sono correlati alla SM per una possibile sinergia degli stessi. Pochi studi hanno evidenziato la correlazione tra calcificazioni coronariche e SM, in particolare solo un

lavoro¹³ ha applicato i criteri di definizione NCEP-ATP III. In questo studio, tuttavia, il calcio coronarico era indagato tramite tomografia a fascio di elettroni mentre nella nostra casistica è stata utilizzata la MSCT; tuttavia, l'associazione con la malattia aterosclerotica subclinica era analogamente indipendente dai tradizionali fattori di rischio del Framingham risk score.

A tale riguardo dobbiamo premettere che negli ultimi tempi si è aperto un dibattito: da una parte chi, American Diabetes Association (ADA) e European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹⁴, dubitando della reale esistenza della SM (vista l'assenza di certezze circa eziopatogenesi e reale valore come marker di rischio per malattia cardiovascolare), ritiene più utile considerare nella predizione del rischio i singoli fattori componenti la SM; dall'altra i cardiologi dell'American Heart Association (AHA)¹⁵ che sostengono l'importanza della SM come valore predittivo aggiuntivo di rischio coronarico.

A favore dei diabetologi alcuni studi, come quello prospettico di McNeill et al.¹⁶ condotto su soggetti diabetici e non, senza coronaropatia, seguiti per un periodo di 11 anni. In questi il rischio di malattia cardiovascolare associato alla SM non era più elevato di quello espresso dalla presenza delle sue singole componenti di rischio. Inoltre, in un'analisi secondaria dello studio WOSCOPS, Sattar et al.¹⁷ mostrarono che la SM, quando aggiustata all'analisi multivariata per i suoi fattori componenti, non costituiva un predittore significativo di rischio cardiaco.

L'AHA supporta l'ipotesi del sinergismo tra tutti i fattori di rischio della SM. La distribuzione del tessuto adiposo, in particolare il suo accumulo a livello viscerale, potrebbe rivestire un importante ruolo nell'eziologia della SM¹⁵; questo sarebbe dovuto al rilascio da parte dell'adipe di citochine infiammatorie^{18,19} e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1²⁰ che a loro volta influenzerebbero l'insulino-resistenza e il rischio cardiovascolare. Inoltre, l'elevato rilascio da parte del tessuto adiposo di acidi grassi non esterificati sembrerebbe contribuire all'accumulo lipidico nei muscoli e nel fegato che a sua volta predisporrebbe all'insulino-resistenza²¹ e alla dislipidemia²².

In accordo con questi presupposti fisiopatologici, nella nostra popolazione di donne è la SM e non i singoli criteri che la definiscono, a correlare con la presenza e quantità di calcio coronarico. Terza considerazione riguarda la correlazione all'analisi univariata, nelle donne affette da SM, tra il calcio coronarico e due fattori di rischio tradizionali non contemplati in nessuna definizione di SM: il colesterolo totale e le LDL. Questo dato da una parte è in contraddizione con precedenti studi in cui elevati livelli di colesterolo erano associati in maniera debole, rispetto agli altri fattori di rischio, al calcio coronarico^{23,24}; dall'altra si allinea con il documento di consenso dell'ADA e dell'EASD che avanza dubbi sull'esclusione di altri fattori di rischio tradizionali come colesterolo e LDL dalla definizione di SM.

Tabella 4. Regressione lineare multivariata.

	t	p
Colesterolo totale	-0.48	0.62
Colesterolo LDL	2.36	0.02
Età	-0.44	0.65

LDL = lipoproteine a bassa densità.

Nella nostra casistica l'associazione tra SM e calcio coronarico non è determinata dai valori di LDL, in quanto le LDL sono simili nelle pazienti con e senza SM. Tuttavia, le LDL sono un fattore di rischio molto importante indipendentemente correlato al calcio coronarico sia all'analisi univariata sia all'analisi multivariata.

Limitazione importante della nostra analisi è il ridotto campione di popolazione analizzata, per cui le estrapolazioni avanzate andranno confermate da studi prospettici e di più grosse dimensioni. Interessante sarà valutare in tale coorte di donne con SM il numero di eventi cardiovascolari e analizzare la correlazione con la presenza di calcio coronarico.

Al momento, indipendentemente dal riconoscimento o meno della SM, il trattamento di questi pazienti rimane la gestione dietetico-farmacologica dei singoli fattori di rischio. Il ruolo del calcio coronarico nelle donne affette da SM potrebbe tuttavia permettere una più corretta stratificazione del rischio coronarico. Le pazienti, infatti, con estesi depositi calcifici alla MSCT, potrebbero essere sottoposte ad approfondimento diagnostico con scintigrafia miocardica e potrebbero beneficiare di una implementazione della terapia farmacologica.

Riassunto

Razionale. Scopo dello studio è stato valutare la presenza di calcificazioni coronariche in una coorte di donne in post-menopausa affette da sindrome metabolica (SM) secondo la definizione del National Cholesterol Educational Program-Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III).

Materiali e metodi. Sono state arruolate 81 donne, 38 affette da SM in accordo ai criteri diagnostici NCEP-ATP III e 43 senza SM, tutte con sovrapponibile profilo di rischio coronarico secondo il Framingham risk score. Tutte le pazienti sono state sottoposte a tomografia computerizzata spirale multistrato per la ricerca delle calcificazioni coronariche.

Risultati. Nelle pazienti con SM i valori medi di calcio coronarico erano più elevati rispetto alla popolazione di controllo (10.8 ± 15.8 vs 3.02 ± 5.6 ; $p = 0.006$). Nell'intera popolazione il colesterolo totale, il colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità e i trigliceridi erano positivamente correlati con il calcio coronarico ($p < 0.05$), mentre il colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità era inversamente correlato al calcio coronarico. Nelle pazienti con SM il colesterolo totale e le proteine a bassa densità erano positivamente correlati alle calcificazioni coronariche.

Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono una maggiore presenza di aterosclerosi coronarica subclinica nelle donne in post-menopausa affette da SM rispetto ad un gruppo di controllo sano. La correlazione tra SM e calcio coronarico riguardava maggiormente la presenza piuttosto che la severità delle calcificazioni coronariche. Vi era inoltre assenza di correlazione individuale tra i singoli cinque componenti la definizione di SM secondo NCEP-ATP III e la presenza di calcio coronarico.

Parole chiave: Calcificazioni coronariche; Rischio cardiovascolare; Sindrome metabolica; Tomografia computerizzata spirale multistrato.

Bibliografia

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
2. Avogaro A, Crepaldi G, Enzi G, et al. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. *Acta Diab Lat* 1967; 4: 572-90.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
4. National Institutes of Health. Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2001, NIH Publication n. 01-3670.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
6. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 277-84.
7. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, et al. The metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1547-53.
8. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al, for the Bruneck Study. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251-7.
9. Raggi P, Bellasi A, Ratti C. Ischemia imaging and plaque imaging in diabetes: complementary tools to improve cardiovascular risk management. *Diabetes Care* 2005; 28: 2787-94.
10. Agatston AS, Janowitz WH, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
11. Ratti C, Chiurlia E, Menozzi M, Barbieri A, Modena MG. Il calcio coronarico come marker precoce di aterosclerosi. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 137-42.
12. Hunt ME, O'Malley PG, Feuerstein I, Taylor AJ. The relationship between the "metabolic score" and sub-clinical atherosclerosis detected with electron beam computed tomography. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 317-22.
13. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004; 15: 1554-8.
14. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, for the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al, for the American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.

16. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
17. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
18. You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E741-E747.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
20. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.
21. Petersen KF, Shulman GI. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 11G-18G.
22. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-95.
23. Taylor AJ, Feuerstein I, Wong H, Barko W, Brazaitis M, O'Malley PG. Do conventional risk factors predict subclinical coronary artery disease? Results from the Prospective Army Coronary Calcium Project. *Am Heart J* 2001; 141: 463-8.
24. Hoff JA, Daviglius ML, Chomka EV, Krainik AJ, Sevrakov A, Kondos GT. Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30 908 healthy individuals. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 163-9.