

---

## 「メタボリックシンドロームと頸動脈エコー特性の関係について」

Rebecca L Pollex(1), Khalid Z Al-Shali(1), Andrew A House(2), J David Spence(1),(2),  
Aaron Fenster(1), Mary Mamakeesick(3), Bernard Zinman(4), Stewart B Harris(5),  
Anthony JG Hanley(4),(6) and Robert A Hegele\*(1),(2)

(1) カナダ、オンタリオ州、ロンドン Robarts 研究所

(2) カナダ、オンタリオ州、ロンドン、ウエスタンオンタリオ大学医学部

(3) カナダ、オンタリオ州、サンディーレイク、サンディーレイク 健康と糖尿病プロジェクト

(4) カナダ、オンタリオ州、トロント、トロント大学医学部 Samuel Lunenfeld 研究所、マウントサイナイ病院

(5) カナダ、オンタリオ州、ロンドン、ウエストオンタリオ大学 Thames Valley Family 診療研究部門

(6) カナダ、オンタリオ州、トロント大学栄養学部門

---

### アブストラクト

#### 背景：

メタボリックシンドロームは循環器疾患リスクの重なりとして論じられている。そこでここではカナダ Oji-Cree 集団の高メタボリックシンドロームを伴う有病率を対象に、一般には Intima-Media Thickness, プラーク総体積量として知られている、2つの頸動脈エコー計測法を用いることで評価した。

#### 方法：

サンディーレイクの合併有病率とリスク要因調査の一部として、166名の Oji-Cree 対象者（基準となるメタボリック有病率は NCEP-ATP III ガイドラインに準じ、44.0%とした）に高精度エコーを使ってスキャンした。

#### 結果：

画像解析によって平均 IMT はメタボリック対象者で上昇していた ( $0.818 \pm 0.018$  mm 対  $0.746 \pm 0.020$  mm)。一方総プラーク体積量は ( $125 \pm 26$  mm<sup>3</sup> 対  $77.3 \pm 17.0$  mm<sup>3</sup>) であった。しかし年齢と性別で調整した結果ではその差は IMT のみが有意であった ( $P=0.039$ )。それ故 IMT 増加の有意な傾向はメタボリック要因の増加数で測ること可能であった。平均 IMT はメタボリックの5つの要因それぞれの中で、要因を持たない場合に比べ最も高かった ( $0.866$  mm  $\pm$   $0.055$  mm 対  $0.619$  mm  $\pm$   $0.023$  mm,  $P=0.0014$ )。同様に総プラーク体積量の測定では有意ではなかった。

#### 結論：

これはメタボリックシンドロームと2つの頸動脈エコー測定の特性和との関係を同一被験者で確認した最初の報告である。結果は標準の IMT 計測が同じ総プラーク体積量を量る場合と比べより強く密接にメタボリックシンドロームを反映していた。

## [ 背景 ]

メタボリックシンドローム (MetS) は血管障害 [1]、心血管罹患率、心血管死亡率の増加に関連があるとされている [2-4]。ごく最近の報告では MetS を伴うと心血管疾患の危険度が男女で 2 倍に増えていた [2]。非侵襲的頸動脈エコーはこれらの関係の評価をより初期の臨床段階で確認するために用いることができる。さらに心血管疾患を測定するこれらの方法は患者の危険度を判定し、新しい治療の評価に用いられる可能性がある [5]。

一般に IMT は頸動脈のアテローム硬化の評価に用いられている。しかし最近新しい評価法としてプラーク面積や総プラーク体積 (TPV) などがより強力な方法として用いられてきた。これはこれらの測定法が頸動脈系内のプラーク荷重をより高次元で評価し、大きな感度と判別能力を保持できるからである [6-8]。しかし IMT と TPV は相互に互換はできない。その相関係数は中等度 ( $r < 0.7$ ) にすぎないためこの異なるエコー測定法から派生した頸動脈組織の測定はおそらくアテローム硬化の違った性状を表しているのであろう [9,10]。どのようにこのエコー特性が心血管疾患や終末点に関与しているかより多くの検討が必要である。そこでここではそれらを 2 つのエコー測定法 (IMT,TPV とした) を用いて、世界でも最も高い MetS 有病率を持つカナダの Oji-Cree 集団内で評価した。

## [ 方法 ]

### ・ 研究対象 :

本研究の全対象者は以前 1993-1995 年に行われたサンディーレイク健康と糖尿病プロジェクトに参加していた人たちである。オンタリオ州、サンディーレイクにある Oji-Cree コミュニティーはトロントから北西 2000km に位置し、カナダ中部の北亜寒帯森林地帯に属している。コミュニティに属する 728 名 (人口の 72%) は 10 年前最初の調査に参加した人たちである。人口統計学的実態調査の詳細、食事習慣、研究に参加した人の運動トレーニングなどは以前報告した通りである [13-15]。2001 年に始めたサンディーレイクにおける合併症の有病率と危険度調査 [16] の別の検査に寄れば、冠動脈疾患とは無関係な 278 名 (糖尿病にかかった 51.1%) は頸動脈エコーによる評価を受けていた。この研究はサンディーレイク第一国家帯委員会とトロント大学倫理評議会の承認を受けている。本研究のため、最初の調査から MetS と診断された全ての被験者とその後のフォローアップで頸動脈エコーを受けた被験者の双方を基準に 166 名が選択された。全ての参加者から同意書をもって行った。

### ・ 臨床特性と生化学 :

体重、身長、ウエスト周径、血圧が標準的な方法で計測された [12]。高血圧被験者は収縮期 130mmHg, 拡張期 85mmHg 以上か降圧剤を服用している人として定義された。空腹時の血液検査から TG, 血糖値、リポ蛋白が調べられた [12]。

・メタボリックシンドローム (MetS) と定義した被験者 :

ACEP-AT III [17] の MetS 定義に従って被験者が次の 3 つ以上を有する場合とした、1) 男性でウエスト周径 102cm 以上、女性で 88cm 以上、2) 血漿 TG が 150mg/dL を超える場合、3) HDL-C が 40mg/dL 以下、4) 収縮期血圧が 130mmHg 以上で拡張期血圧が 85mmHg 以上かあるいはどちらか超える場合、あるいは降圧剤治療者、5) 空腹時血糖 110mg/dL 以上

・エコー検査 :

対象者のエコー検査は Sono-CT に一緒に搭載された高解像度エコー scanner HDI 5000 と L12-5 プロブ (ATL) を用いた。それらは地域の糖尿病リサーチセンター内に設置された。参加者全員の総頸動脈エコー画像は 4 週間分集められ、このデータから IMT, TPA, TPV 計測値が決定された [9,10]。TPA は TPV に強く関連した ( $r=0.921, P<0.0001$ ) ためここでは TPV だけを用いることにした。IMT と TPV の相関は 0.467 ( $P<0.0001$ ) であった。

・IMT 測定 :

IMT は以前行われた方法で決定された [9,10]。簡単に説明すれば測定者 1 人、被験者の心血管危険度は伏せたまま、遠位側の総頸動脈 IMT を測った。画像は長軸側で前方側面部位で捕捉され、静止画像はコンピュータ自動エッジ検出ソフトウェア (Prowin, TM) を使って処理した [18]。段階的なアルゴリズム、画像内でエッジ (内膜と中膜外膜エコー反射) の条件セットを行い、エッジの強さを検査し、引き続きエッジの弱い部分を消去し行って行く。一度全エッジ点を確認されると領域の幅に直線補間を施す。血管壁と内膜、中膜と外膜の間が IMT として計算される。平均 IMT として総頸動脈と分岐部に 5mm 間隔開けてその終わりから心臓側に 10mm の長さ、120 計測点を平均して求める。測定者内、測定者間の変動係数はそれぞれ 3.0%, 3.1% であった。測定者内、測定者間双方の相関は 0.97 であった。

・TPV 測定：

TPV は以前と同じ方法で行われた [9,10]。簡単に説明すると、3D エコー画像がフリーハンドスキャンシステムで集められ、L3Di 視覚化ソフトウェア (Life Imaging System, London, Ontario) を用いて解析された。プラーク体積はマニュアルで平面面積測定を行った。3D 像を 1mm 幅で直角にプラークの端から端にスライスし、プラークの境はマウスでトレースした。スライスした領域が集められ、スライス間の距離分を掛け合わせ体積に換算した。この解析で TPV は鎖骨と顎の角間にある総頸動脈、内頸動脈系に渡る頸動脈の全プラークの体積として算出された。測定者内、測定者間の変動係数はそれぞれ 6.5%, 6.9% であった。測定者内、測定者間の再現性はそれぞれ 0.87, 0.91 であった [19]。

・統計解析

解析では SAS v8.2 が用いられた。FREQ 手続きが変数を分類する度数の決定に使われた。差の比が  $\chi^2$  検定で調べられた。MetS を伴う、あるいは伴わない人口統計と試験室内特性の連続変数の平均  $\pm$  SE は一般的な線形モデルを用い、年齢と性別で調整した ANOVA によって解析した。血漿 TG は正規分布しなかったため LOG に変換した。有意差は非平衡な状態を表したり、全ての共変関係を説明するのに適しているため自乗和 type III を使って計算した。IMT と TPV の差は一般的な線形モデルを用い年齢と性別の調整して求めた。IMT, TPV の双方とも、このデータセットでは非正規分布であった。そのため IMT の逆数と TPV の平方根に変換されて用いられた。MetS 要素の数による IMT あるいは TPV 対比較 (Pairwise) 差が ANOVA 最小自乗法 t 統計によって比較された。統計的な有意差は全ての比較で正規分布  $p < 0.05$  を用いた。変換変数が統計的比較で用いられたが、非変換変数だけ表と図に示された。

[ 結果 ]

・ MetS に基づいた人口統計実態、臨床、生化学検査

Table 1 は MetS を伴う、あるいは伴わない Oji-Cree 対象者の人口統計実態と代謝特性を表している。NCEP ATP- III ガイドラインによる MetS 有病率 44.0%(73/166) であった。MetS 有病者は非有病者に比べ有意に年を取っていた (P=0.0019)。また性別と喫煙習慣により差は見いだせなかった。期待されたように、MetS の定義に関与するような臨床検査、生化学検査、特にウエスト周径、HDL-C, TG, 血圧, 空腹時血糖ではその関与に有意な差が観られた。加えて、公式の MetS の一つとして上げられた他の特性、BMI, TC と HDL の比もまた MetS 対象者で上昇していた (P<0.0001)。

Table 1: Oji-Cree 研究グループの人口統計と臨床データ

Characteristic	MetS present N = 73	MetS absent N = 93	P-value adjusted for age and sex
age (years)	42.2 ± 1.6	34.8 ± 1.6	0.0019
male (%)	35.6	43.0	NS (0.33)
current smokers (%)	13.9*	16.3 †	NS (0.86)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.3 ± 0.5	27.4 ± 0.5	<0.0001
waist (cm)	104 ± 1	92.9 ± 1.2	<0.0001
hypertensive (%)	54.8	18.3	<0.0001
antihypertensive treatment (%)	19.2	5.4	0.017
total cholesterol (mmol/L)	5.21 ± 0.10	4.38 ± 0.08	<0.0001
HDL cholesterol (mmol/L)	1.09 ± 0.03	1.27 ± 0.02	<0.0001
triglycerides (mmol/L)	2.36 ± 0.11	1.24 ± 0.05	<0.0001
TC:HDL ratio	4.99 ± 0.15	3.54 ± 0.09	<0.0001
fasting glucose (mmol/L)	9.48 ± 0.54	6.34 ± 0.30	<0.0001
diabetes (%)	67.1	17.2	<0.0001
IGT (%)	8.2	14.0	NS (0.72)

\*N = 72, † N = 92

Data are means ± SE, unless otherwise stated.

Abbreviations: IGT, impaired glucose tolerance; NS, not significant

・頸動脈アテローム硬化との関連

頸動脈エコー検査は MetS 診断基準に従って 7 年間行われた (Fig 1)。Table 2 に示すように MetS 対象者で平均 IMT, 平均 TPV 双方で上昇していた。しかし年齢と性別で調整した後ではその差は IMT のみで有意な上昇を見せた (MetS 対象者で  $0.818\text{mm} \pm 0.018\text{mm}$ , MetS 非対象者で  $0.746\text{mm} \pm 0.02\text{mm}$ ,  $P=0.039$ )。

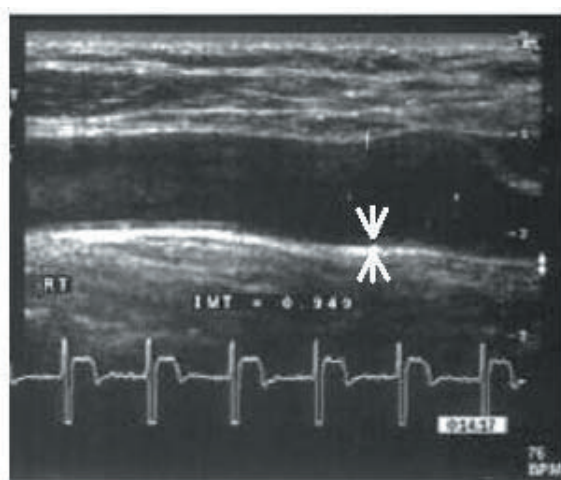
MetS 要素の数を基準に評価すると、MetS 要素数が増えるに従って IMT が増加する方向で有意であった (Fig 2)。MetS 要素数が 5 の場合が、要素を持たない場合最小であった IMT の大きさに対し、最大の IMT 値が得られた ( $0.866\text{mm} \pm 0.055\text{mm}$  VS  $0.619\text{mm} \pm 0.023\text{mm}$ ,  $P=0.0014$ )。MetS 要素数の増加をそれぞれ対比較検定 (pairwise comparison) すると有意であった。それに対して TPV は要素数ゼロと比較して MetS 要素の数が変わっても有意差を示さなかった (Fig 3)。

Table 2: MetS を伴う場合と伴わない場合の頸動脈エコー測定法

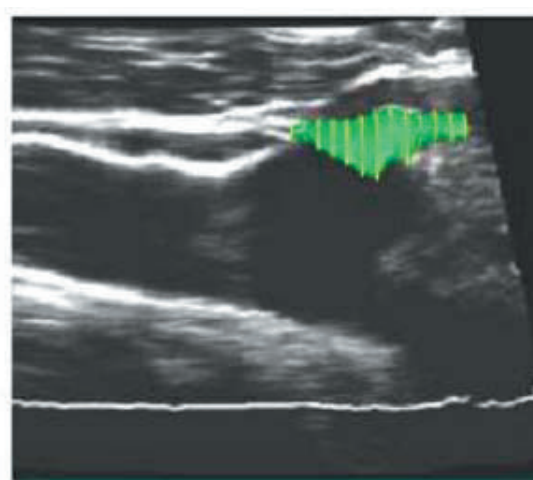
Trait	MetS present N = 73	MetS absent N = 93	P unadjusted	P adjusted for age and sex
Mean IMT ( $\mu$ m )	818 $\pm$ 18	746 $\pm$ 20*	0.0008	0.039
TPV (mm <sup>3</sup> )	125 $\pm$ 26	77.3 $\pm$ 17.0	0.021	NS (0.64)

\*N = 91

Data are means  $\pm$  SE.



IMT = 0.95 mm



TPV = 297 mm<sup>3</sup>

Fig1

MetS を伴う対象者の頸動脈解剖図を決めるのに使ったエコー画像。左の図は IMT を決定するために使った右側頸動脈エコー画像、遠位頸動脈壁面の矢印は決定した IMT 位置。右の図は TPV を決定するために使ったエコー画像でカラーで囲まれた領域がプラークの一つである。

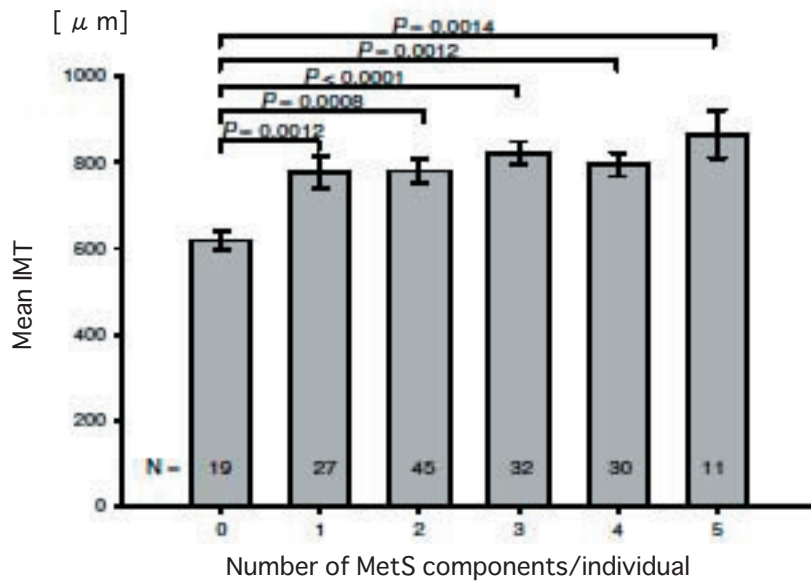


Fig 2  
平均頸動脈 IMT 値と MetS の要素数を個別にプロット (平均± SE)

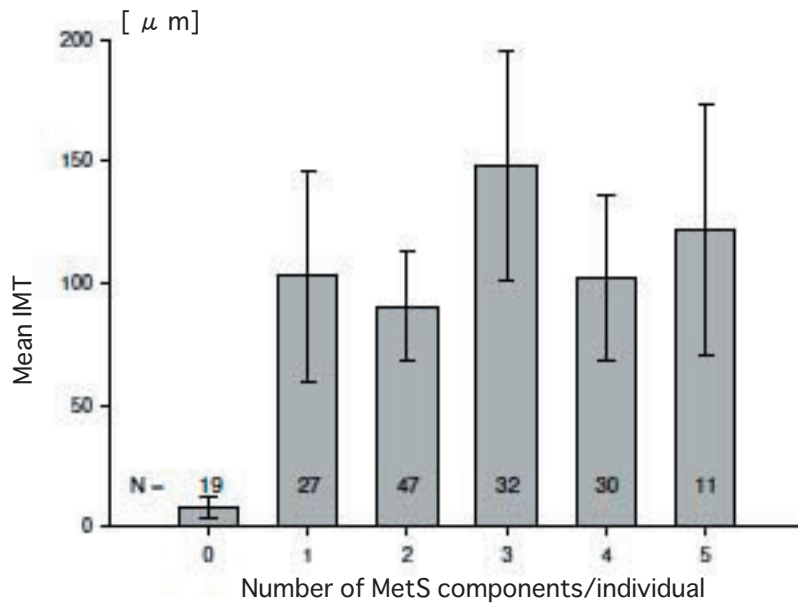


Fig 3  
TPV を MetS 要素数に毎にプロット (平均± SE)。全ての対比較差の TPV 内 P 値は有意ではなかった ( $P > 0.05$ )

## [ 論議 ]

この報告で

- 1) MetSを伴う対象者の頸動脈 IMT は伴わない場合に比べ上昇した。
- 2) 性別、年齢で調整された MetS を伴う対象者の頸動脈 TPV は伴わない場合と比べ有意な差が認められなかった。
- 3) MetS の要素が増えると一緒に IMT も増加した。

から IMT は TPV よりも MetS との関与がより強く、説明に矛盾がないように思われる。

この結果は以前に発表された MetS と頸動脈 IMT の増加の関係を論じた報告とも一致する。もう少し大きなコホートである Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 研究 (N=12,178) によれば MetS は冠動脈疾患のリスクと IMT の増加を関連づけて論じられた。そこでは検査結果の差は MetS を伴う場合とそうでない場合では比較的小さい (0.747mm vs 0.704mm)。しかし年齢、性別、人種で調整した後の有意差はかなり高かった ( $P<0.0001$ ) [20]。同様にオーストリア人での研究 (N=1,588) では MetS を伴う対象者の IMT は著しく高かった ( $P<0.00005$ ) [21]。

我々研究の特徴の一つとして、Oji-Cree サンプルの世代が比較的若かったため計測可能な疾患の進行がより少なくなり、そのことが結果に影響を与えたかもしれない。興味深いことに、MetS を伴う対象者と非対象者の間で IMT にして約 0.07mm の差を計測しているが、ARIC 研究よりもその差は大きく、さらにオーストリア人に対する中高年女性の研究で計測された値とほぼ同じであった。比較的世代が若い Oji-Cree 集団で、MetS を伴った対象者の IMT がこの程度で検査されたのは、この人口集団で見つかった冠動脈疾患と 2 型糖尿病の有病率が高かった事と一致している [14,22]。

MetS を伴う対象者と非対象者の間で IMT で有意差を認め、TPV で認められなかった事ではあるが、TPV は MetS 対象者の間でより大きくなる傾向は観られた。年齢と性別で調整された統計上の有意差は確実にサンプリング数と個々に測定できないプラークの比率 (対象者の 31% が  $TPV \leq 0.01\text{mm}^3$ ) に依存する。しかしそれはアテローム硬化の代理マーカーである頸動脈 TPV の相対的な大きさにもよるであろう (例えば測定者間、測定者内変動が大きいなど)。あるいは MetS を伴った患者の IMT 増加がプラーク増加よりも大きい場合など。これまでの研究で IMT と TPV の相関は、はっきりとアテローム硬化を示す特性の計測としては中程度にすぎなかった ( $P<0.7$ )。これは IMT が頸動脈分岐部と総頸動脈間の一カ所で定義された位置を基準にして測られるのに対し、TPV は頸動脈系全体を対象に測定されていたため、対象となった領域にプラークが存在するか否かによって不一致が生じてしまうと解釈できる。対象者が同じならこのエコー特性は個々のリスク要因 [9]、糖尿病 [7]、そして遺伝的要因 [23,24] との明確な関与を示す。TPV はおそらくより進行した段階のプラークの形や全体の疾患荷重を良く反映している。特に高血圧の影響で血管壁に過形成または肥厚が現れ、IMT の相関が高血圧、年齢 [9] との間ではより強い糖尿病 [7,9] 被験者の間で顕著である。これは IMT が MetS に影響された対象者の循環器疾患荷重をより効率的に反映しているからある。そこでは収縮期、拡張期血圧双方ともが MetS を定義する上での鍵となる要因であると言えるかもしれない。

我々の研究の限界は MetS と頸動脈エコー特性の進行度との間の関係を定める前向きなデータが欠けていることである。スエーデン人の中高年 316 人による前向き研究から MetS を伴う対象者の IMT は伴わない対象者に比べ 3 年後に基準値と比較してより大きくなっていった [25]。これらの前向き研究にとって、疾患の進行を把握するために用いるエコー検査による解析は、今後の MetS 研究にとっても価値の高いものになるであろう。加えて、もし IMT に対しては強い関連性を示し、TPV に対しては関連性を持たないこの形が Oji-Cree 観察の典型的でシンプルな唯一の形とするなら、我々の研究がより一般的な集団にまで追研究され、評価されることは有益なことである。Oji-Cree 研究グループは糖尿病有病率が 50% 以上の MetS 対象者の典型的な集団でもなかった。頸動脈エコー特性検査の特殊性を考えると、集団に依存した特殊な検査の存在も高そうである。

## [ 結論 ]

この研究で

MetS と頸動脈エコーの関係を追求めた我々の研究は、理解を得やすくするため IMT と TPV を平行して評価した最初の仕事である。この研究グループにとって、この観察は標準の IMT 計測が MetS を伴う対象者で増加した疾患荷重をうまく捕らえることが出来ることを示してくれた。反面 TPV 計測はその関係が強くなくそれほど有益でもないことを表した。これはこれまでの研究による MetS を伴う対象者の頸動脈エコー解析では、TPV が MetS を伴う心血管疾患荷重の代理マーカーとしては適切でなく、調査集団の特性に依存してしまうためである。

エコー計測法は動脈阻血のリスクに対する唯一の代理マーカーである。どの試験法が結論としてより密接に関与しているかを知るのには大いに興味がそそられる。これは将来の研究への重要なステップでもあり、この報告では TPV の増加が MetS を伴うリスク要因の重要な証明にはならなかったが、それでもこのエコー特性が動脈阻血のリスクに対する重要な前臨床的マーカーを示していることは確かであると言える。

## References

1. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL: The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004, 25(4):342-348.
2. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005, 28(7):1769-1778.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001, 24(4):683-689.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002, 288(21):2709-2716.
5. Rajaram V, Pandhya S, Patel S, Meyer PM, Goldin M, Feinstein MJ, Neems R, Liebson PR, Fiedler BM, Macioch JE, Feinstein SB: Role of surrogate markers in assessing patients with diabetes mellitus and the metabolic syndrome and in evaluating lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2004, 93(11A):32C-48C.
6. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, Beletsky V, Fenster A, Spence JD: 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke* 2005, 36(9):1904-1909.
7. Pollex RL, Spence JD, House AA, Fenster A, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Hegele RA: A comparison of ultrasound measurements to assess carotid atherosclerosis development in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Ultrasound* 2005, 3:15.
8. Spence JD: Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002, 89(4A):10B-15B; discussion 15B-16B.
9. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, Khan HM, Harris SB, Mamakeesick M, Zinman B, Fenster A, Spence JD, Hegele RA: Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005, 178(2):319-325.
10. Hegele RA, Al-Shali K, Khan HM, Hanley AJG, Harris SB, Mamakeesick M, Zinman B, Fenster A, Spence JD, House AA: Carotid ultrasound in one, two and three dimension. *Vasc Dis Prevention* 2005, 2:87-92.
11. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Khan HM, Hegele RA: Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: Prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006, 184(1):121-129.
12. Hanley AJG, Harris SB, Barnie A, Gittelsohn J, Wolever TMS, Logan A, Zinman B: The Sandy Lake Health and Diabetes Project: design, methods and lessons learned. *Chronic Dis Canada* 1995, 16:149-156.
13. Gittelsohn J, Wolever TM, Harris SB, Harris-Giraldo R, Hanley AJ, Zinman B: Specific patterns of food consumption and preparation are associated with diabetes and obesity in a Native Canadian community. *J Nutr* 1998, 128(3):541-547.
14. Harris SB, Zinman B, Hanley A, Gittelsohn J, Hegele R, Connelly PW, Shah B, Hux JE: The impact of diabetes on cardiovascular risk factors and outcomes in a native Canadian population. *Diabetes Res Clin Pract* 2002, 55(2):165-173.
15. Kriska AM, Hanley AJ, Harris SB, Zinman B: Physical activity, physical fitness, and insulin and glucose concentrations in an isolated Native Canadian population experiencing rapid lifestyle change. *Diabetes Care* 2001, 24(10):1787-1792.
16. Hanley AJG, Harris SB, Mamakeesick M, Goodwin K, Fiddler E, Hegele RA, McLaughlin JR, Zinman B: Complications of type 2 diabetes among aboriginal Canadians: increasing our understanding of prevalence and risk factors. *Canadian J Diabetes* 2003, 27:455-463.
17. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001, 285(19):2486-2497.
18. Selzer RH, Hodis HN, Kwong-Fu H, Mack WJ, Lee PL, Liu CR, Liu CH: Evaluation of computerized edge tracking for quantifying intima-media thickness of the common carotid artery from B-mode ultrasound images. *Atherosclerosis* 1994, 111(1):1-11.
19. Landry A, Spence JD, Fenster A: Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke* 2004, 35(4):864-869.
20. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, East HE, Ballantyne C: Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004, 94(10):1249-1254.
21. Iglseider B, Cip P, Malimare L, Ladurner G, Paulweber B: The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005, 36(6):1212-1217.
22. Harris SB, Gittelsohn J, Hanley A, Barnie A, Wolever TM, Gao J, Logan A, Zinman B: The prevalence of NIDDM and associated risk factors in native Canadians. *Diabetes Care* 1997, 20(2):185-187.
23. Al-Shali KZ, House AA, Hanley AJ, Khan HM, Harris SB, Zinman B, Mamakeesick M, Fenster A, Spence JD, Hegele RA: Genetic variation in PPARG encoding peroxisome proliferator-activated receptor gamma associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004, 35(9):2036-2040.
24. Hegele RA, Al-Shali KZ, House AA, Hanley AJ, Harris SB, Mamakeesick M, Fenster A, Zinman B, Cao H, Spence JD: Disparate associations of a functional promoter polymorphism in PCK1 with carotid wall ultrasound traits. *Stroke* 2005, 36(12):2566-2570.
25. Wallenfeldt K, Hulthe J, Fagerberg B: The metabolic syndrome in middle-aged men according to different definitions and related changes in carotid artery intima-media thickness (IMT) during 3 years of follow-up. *J Intern Med* 2005, 258(1):28-37.