

原 著

インスリン抵抗性から見た薬剤溶出性ステント留置後の late catch up 現象についての検討

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

小松 禎子 小松 孝昭 谷口 勲 黒柳 享義
藤掛 彰則 由布 哲夫 尾崎 文武 中村日出彦
東 昭宏 酒井 良彦 高柳 寛

要 旨 目的：虚血性心疾患の危険因子としてメタボリックシンドロームが注目されているが、その背景にはインスリン抵抗性が存在している。一方、虚血性心疾患の治療において経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention : PCI）は有用な治療法であるが再狭窄が課題である。近年薬剤溶出性ステント（Drug-eluting stent : DES）が臨床応用され再狭窄は減少しているものの、ステント血栓症や晩期再狭窄である late catch up 現象などの慢性期における新たな課題が散見されている。今回我々はインスリン抵抗性と DES 留置患者の慢性期の心血管イベントの関連を調べるためにインスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数（HOMA-IR）を用いて検討した。

方法：2004年8月より2008年11月までにPCIを施行しDESを使用した109例についてHOMA-IRを計測しインスリン抵抗性を認める群（P群：n=63）と認めない群（N群：n=46）にわけ慢性期における心血管イベントについて検討した。

結果：観察期間は平均で 5.48 ± 1.30 年であった。心臓死、再狭窄、心筋梗塞、脳梗塞、心不全、ステント血栓症においては両群間において有意差を認めなかった。しかしlate catch up 現象においてはP群12.7%とN群2.2%と有意差を認めた（ $p=0.048$ ）。

結論：インスリン抵抗性はDES留置後のlate catch up 現象の予測因子であった。インスリン抵抗性を改善させることにより慢性期における心血管イベントのさらなる減少が期待される。

Key Words : late catch up 現象, インスリン抵抗性, Homeostasis Model Assessment 指数（HOMA-IR）, 経皮的冠動脈形成術（PCI）

はじめに

動脈硬化を基盤とする虚血性心疾患は生命予後を左右する重大な疾患である。動脈硬化を来すいろいろな因子を Reaven らはシンドローム X と提唱した¹⁾。以後、同様な概念がいくつか提唱されたが、現在はメタボリックシンドロームとして総称されている。メタボリックシンドロームのいくつかの因子を保有していると虚血性心疾患の発症危険率が有意に高くなることが知られており、

近年注目されている。このメタボリックシンドロームの病態としてインスリン抵抗性があり、糖尿病のみならず高血圧や脂質異常症の発症にも関与しておりこの予防や治療が課題となっている。

一方、虚血性心疾患の治療法として、近年経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention : PCI）が低侵襲な治療として多く行われるようになってきた。しかし低侵襲ではあるが再狭窄が課題であった。これに対して薬剤溶出性ステント（Drug Eluting stent : DES）が臨床応用されるようになり再狭窄率を減らしたが、ステント血栓症やPCI後8か月頃までに認められる再狭窄ではなく、遅発性にステント内に狭窄を認める現象である late catch up 現象などの新たな問題が懸念されている²⁾。またDES留置において生存率含めた長期心血

平成25年2月28日受付, 平成25年3月29日受理
別刷請求先: 小松禎子

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 循環器内科

表 1 患者背景因子

	Group P	Group N	p value
number	63	46	
Age	64.8±8.1	69.4±9.1	0.407
Sex (male/female)	47/16	37/9	0.475
Risk factor			
hypertension (N, %)	35 (55.6)	26 (56.5)	0.920
systolic blood pressure (mmHg)	138.4±25.5	134.7±23.5	0.445
diastolic blood pressure (mmHg)	68.6±11.4	69.2±12.8	0.799
diabetes mellitus (N, %)	15 (23.8)	7 (15.2)	0.270
FPG (mg/dl)	121.3±22.3	106.2±18.0	<0.001
HbA1c (%)	5.8±0.8	5.7±1.0	0.784
HOMA-IR	7.1±4.8	1.7±0.5	<0.001
dyslipidemia (N, %)	39 (61.9)	26 (56.5)	0.572
LDL-cholesterol (mg/dl)	112.7±34.9	113.9±32.9	0.854
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.4±11.4	52.0±14.8	0.310
triglyceride (mg/dl)	144.5±60.0	135.1±47.5	0.372
smoking (N, %)	31 (49.2)	20 (43.5)	0.554
family history (N, %)	11 (17.5)	5 (10.9)	0.337
Drug treatment (N, %)			
ACE inhibitor or ARB	40 (63.5)	31 (67.4)	0.673
statin	42 (66.7)	31 (67.4)	0.937
β blocker	19 (30.2)	14 (30.4)	0.975
Ca blocker	29 (46.0)	18 (39.1)	0.472
SU	3 (4.8)	3 (6.5)	0.691
α glucosidase	6 (9.5)	2 (4.3)	0.205
biguanide	3 (4.8)	2 (4.3)	0.919

ACE inhibitor : angiotensin converting enzyme inhibitor ARB : angiotensin II receptor blocker
SU : sulfonylurea

管イベント (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events : MACCE) において再狭窄以外を改善させた報告はない。

以前, 小松はインスリン抵抗性が再狭窄における予測因子であると報告した³⁾。

しかしこれは金属ステントと薬剤溶出性ステントの混在した報告であった。また以前我々はインスリン抵抗性が DES 留置後の内膜増殖に関与していると報告した⁴⁾が, MACCE についてインスリン抵抗性が関与していると報告する研究はまだなされていない。

目 的

本研究は DES 使用症例においてインスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-IR) を用いて評価し, インスリン抵抗性と MACCE について検討した。

対象と方法

1. 対 象

2004年8月より2008年11月までに当院に入院した狭心症症例で待機的にPCIを施行した連続745例中, DESにて治療し, 治療前に血液検査にて空腹時血糖値, HbA1c値および空腹時血漿インスリン値を測定した151例を登録した。そのうちインスリン使用例及び空腹時血糖200mg/dl以上のHOMA-IR計測不適當32例を除外し, HOMA-IRを計測し慢性期も冠動脈造影 (coronary angiography : CAG) を施行した119例を検討し登録した。そのうち追跡不能であった10例を除外した109例を対象としてMACCEについて比較検討した。尚, インフォームドコンセントについては口頭と文書にて十分に説明し患者の同意を得て施行した。

2. 方 法

すべての症例に治療前よりアスピリン100mgとチクロピジン200mgまたはクロピドグレル75mgを投与し

表 2 血管背景因子

	Group P (n=63)	Group N (n=46)	p value
stented coronary vessels			0.891
LAD	37	25	
LCX	7	4	
RCA	18	16	
LMT	1	1	
number of diseased vessels			0.651
1VD	18	17	
2VD	23	15	
3VD	22	14	
AHA type			0.875
B2・C (N, %)	42 (66.7)	30 (65.2)	
stent			
SES/PES	52/11	39/7	0.755
stent diameter (mm)	3.04±0.32	3.11±0.31	0.379
total stent length (mm)	31.2±18.0	31.7±22.0	0.931

LAD : left anterior descending LCX : left circumflex RCA : right coronary artery
 LMT : left main trunk VD : vessel disease DES : drug-eluting stent
 SES : sirolimus-eluting stent PES : paclitaxel-eluting stent

た。すべての症例において冠動脈造影を SIEMENS 社製 COROSCOPE にて行い有意狭窄に対し治療した。全症例において薬剤溶出性ステントを留置した。薬剤溶出性ステントは第1世代である sirolimus-eluting stent 及び paclitaxel-eluting stent を用いた。冠血管拡張薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬、スタチン薬は患者の状態に従って適宜使用した。糖尿病患者における血糖降下薬は、スルホニル尿素剤、ビグアナイド類、 α グルコシダーゼ阻害薬を使用した。チアゾリジン誘導体およびインスリン使用症例は除外した。

インスリン抵抗性の指標としては空腹時血糖と空腹時血漿インスリン値で求められる HOMA-IR を用いた。

$HOMA-IR = \text{空腹時血糖 (mg/dl)} \times \text{空腹時血漿インスリン値 } (\mu\text{U/ml}) / 405$

で計算し 2.5 以上をインスリン抵抗性ありと定義した。

PCI 前の HOMA-IR からインスリン抵抗性を認める群 (P 群) とインスリン抵抗性を認めない群 (N 群) に分類した。PCI を施行し治療 8 ヶ月後に冠動脈造影を施行し再狭窄の有無を調べ、またその後の診療で PCI 後の心臓死・心筋梗塞発症・脳梗塞・心不全・ステント血栓症・late catch up 現象を 2 群間で比較検討した。尚、必要な症例については適宜 CAG を施行して評価した。

統計解析

結果は平均±標準偏差 (Mean±SD) で表記した。統計的処理は、2 群間の連続変数に関する解析には対応のない t 検定または Mann-Whitney の U 検定を、カテゴリ変数には χ^2 検定を用いた。また、長期イベントについては Kaplan-Meier 法を用いた。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。すべての統計解析には Stat View 5.0 (Abacus compute Inc. Berkley, CA, USA) を用いた。

結 果

対象症例 109 例は P 群 63 例、N 群 46 例の 2 群に割り付けられた。また、観察期間は平均で 5.48 ± 1.30 年であった。

1. 患者背景 (表 1)

両群間で年齢、性別、Body mass index (BMI)、血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴、家族歴及びそれらの内服加療薬について有意差を認めなかった。尚、糖尿病は内服加療薬及び内服未加療例は空腹時血糖 126 mg/dl 以上、75 gOGTT 2 時間値 200 mg/dl 以上、随時血糖 200 mg/dl 以上、HbA1c 値は日本糖尿病学会の基準値を用い HbA1c 6.5% 以上とした。また、脂質異常症は内服加療薬及び内服未加療例は LDL-cholesterol 140 mg/dl 以上、HDL-cholesterol 40 mg/dl 未満、triglyceride 150 mg/l 以上とした。

表 3 再狭窄率及び MACCE 発症率

	Group P (n=63)	Group N (n=46)	p value
再狭窄率 (N, %)	8 (12.7)	4 (8.7)	0.509
MACCE 発症率 (N, %)			
心臓死	3 (4.8)	1 (2.2)	0.478
心筋梗塞	2 (3.2)	1 (2.2)	0.753
脳梗塞	2 (3.2)	1 (2.2)	0.753
心不全	3 (4.8)	0 (0.0)	0.133
ステント血栓症	1 (1.6)	0 (0.0)	0.391
Late catch up 現象	8 (12.7)	1 (2.2)	0.048

MACCE : major cardiac and cerebrovascular events

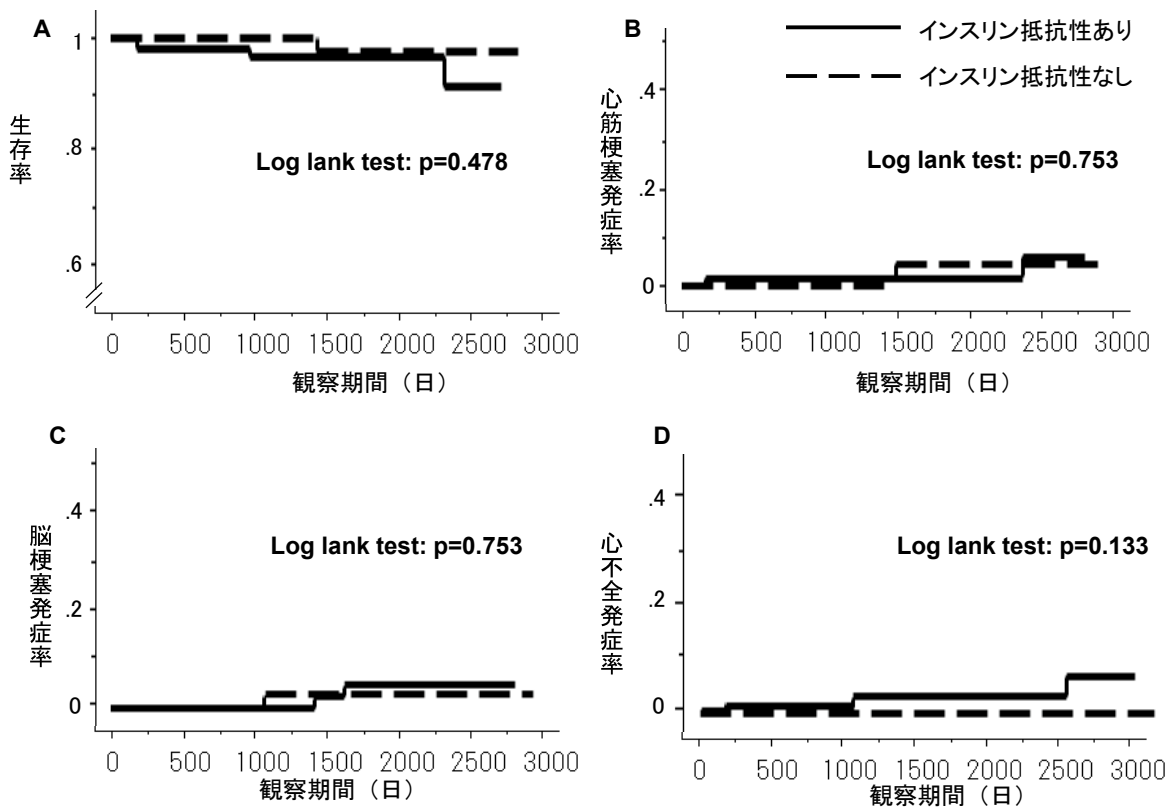


図 1 心血管イベント発症率

両群間において心臓死・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率に有意差を認めなかった。

2. 血管背景因子 (表 2)

両群間でステントを入れた病変分布に有意差を認めなかった。また病変枝数や AHA type 分類においても有意差を認めなかった。DES の種類, ステント径, ステント長においても両群間に有意差を認めなかった。

3. 治療成功率

両群間における治療成功率はいずれも 100% だった。また治療時合併症に関しても発生を認めなかった。

4. MACCE 発症率 (表 3) (図 1・2)

8 ヶ月後の CAG において再狭窄率に両群間で有意差を認めなかった。また、観察期間間において心臓死・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率・ステント血栓症発症率について両群間に有意差を認めなかった。しかし late catch up 現象においては P 群 12.7% と N 群 2.2% と有意差を認めた ($p=0.048$)。

5. late catch up 現象に対する臨床的諸因子の検討 (表 4)

Late catch up 現象に関与すると思われる 6 個の危険

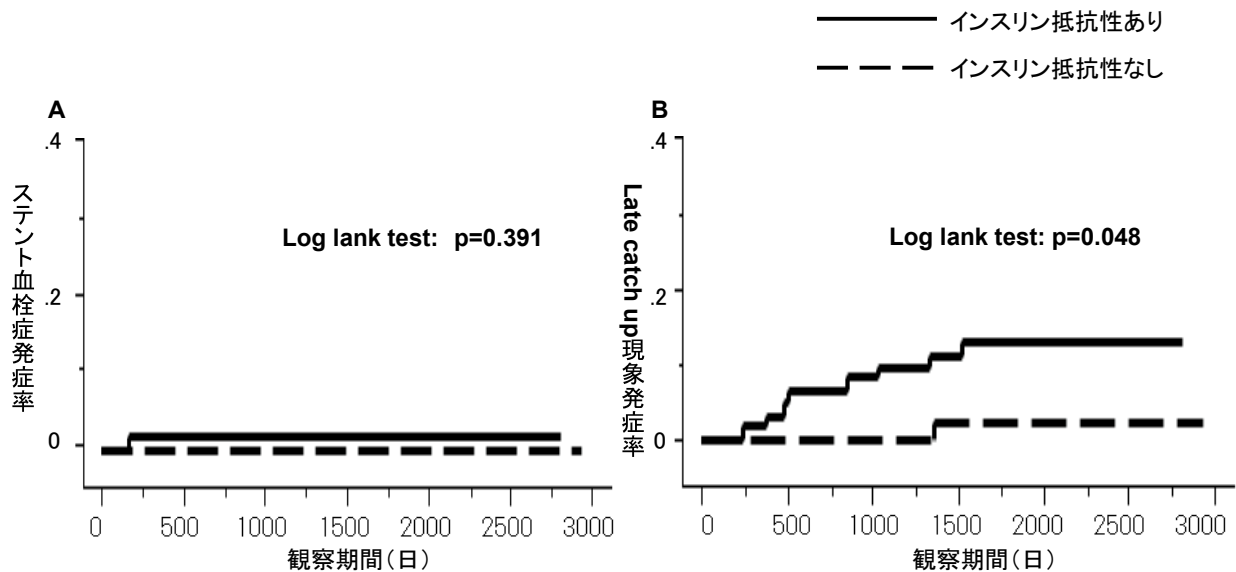


図2 ステント血栓症及び late catch up 現象発症率

ステント血栓症発症においては両群間に有意差を認めなかったが、late catch up 現象においてはP群 12.7%、N群 8.7%とP群で有意に高値であった ($p=0.048$)。

表4 ロジスティック回帰分析

	Odds rate	95% CI	p value
Insulin resistance	6.545	0.789-54.317	0.049
Diabetes mellitus	2.132	0.488-9.302	0.314
Hypertension	1.636	0.387-6.913	0.503
Dyslipidemia	1.390	0.329-5.879	0.655
Smoking	2.444	0.579-10.327	0.224
Family history	0.708	0.082-6.083	0.753

因子において単変量解析を行ったところインスリン抵抗性のみが有意な因子 ($p=0.049$ オッズ比 6.545, 95% 信頼区間 0.789-54.317) と判定された。

考 察

インスリン抵抗性と MACCE に関し検討した結果から、薬剤溶出性ステント使用下では心臓死・再狭窄率・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率・ステント血栓症について両群間に有意差を認めなかったが late catch up 現象についてはインスリン抵抗性を有する群が有意に高値を示した。これらの結果から late catch up 現象にインスリン抵抗性が関与していると考えた。

1. インスリン抵抗性と MACCE

インスリン抵抗性とは 2 型糖尿病に代表されるインスリンの糖代謝に対する組織感受性の低下であり、糖尿病の病態の 1 つとして認識されていた。しかし、現在ではその他の冠動脈危険因子にも影響を与えているとの報告がある。Iimura らによるとインスリン抵抗性はレニン-

アンジオテンシン系に作用し高血圧の基本病態の 1 つとして報告している⁵⁾。

また、インスリン抵抗性は脂質異常症、特に高 TG 血症と低 HDL 血症と密接な関係があるとの報告もある⁶⁾。このように、高血圧や脂質異常症などの動脈硬化危険因子と密接に関係しており、近年注目されているメタボリックシンドロームの本態として注目されている。また、インスリン抵抗性自体が動脈硬化の独立した危険因子としても報告されている⁷⁾。

さらに最近では、インスリン抵抗性は血管内皮機能をも障害する病態であり、Inoue らはアセチルコリン負荷テストを行いインスリン抵抗性が血管内皮機能に影響していること報告している⁸⁾。

虚血性心疾患や脳梗塞は動脈硬化を基本病態とする疾患であり、生命予後をも左右する重篤な疾患である。Depress らはインスリン抵抗性が存在すると虚血性心疾患の発症率が高くなると報告しており⁹⁾、また、Hedblad らはインスリン抵抗性を認める群と認めない群において虚血性心疾患死及び総死亡率について検討し、インスリン抵抗性を認める群において有意に生存率が低下していたと報告している¹⁰⁾。

しかしこれらの研究では CAG により虚血性心疾患を診断していない。また、虚血性心疾患を有し PCI を施行した後にインスリン抵抗性と MACCE を比較検討した研究はない。本研究では DES を留置した症例において MACCE を評価した。この結果心臓死・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率・ステント血栓症について両群間に有意差を認めなかった。これは本研究が

疫学研究ではなく、すでに虚血性心疾患を有した患者を対象としており、PCIや薬物治療を行っているためと考えられる。しかし、今後インスリン抵抗性を改善させることにより、さらなるMACCEの低下が期待されるため、今後さらなる長期的な観察が必要である。

2. インスリン抵抗性と late catch up 現象

今回我々の結果ではインスリン抵抗性を有する群は late catch up 現象が多かった。

Late catch up 現象とはPCI後8か月頃までに認められる再狭窄ではなく、遅発性にステント内に狭窄を認める現象である。

PCIは風船により侵襲的に血管内腔を開大する治療だが、血管の裂傷や解離などによって血管壁に傷害が加わる場合がある。この傷害は血管内皮層の再建によって治癒するが、再狭窄はこの血管壁の修復過程における過剰反応の一つとされる^{11~12)}。内膜・中膜の傷害治癒機転として平滑筋細胞の新たな中膜から内膜への遊走・増殖が起こる。この契機となる生理活性物質としてさまざまなサイトカインネットワークが存在し、これらが平滑筋細胞の細胞周期に働きかけ増殖を引き起こすとされている¹³⁾。

DESはこの増殖過程をステントから流出した薬剤が細胞内へ移行し、ブロックすることで内膜増殖抑制効果を発揮することを主眼としている。この薬剤は種々のステントにより塗布量が異なっており、それをポリマーでコーティングすることにより効果期間を調節している。現在わが国で臨床応用されているDESに塗布されている薬剤としてはシロリムス溶出性ステント (sirolimus-eluting stent: SES) に代表される免疫抑制剤やパクリタキセル溶出性ステント (paclitaxel-eluting stent: PES) のような抗癌剤など数種類があり再狭窄に対して良好な結果を示している^{14~17)}。

NikolらによるとSESに塗布されている薬剤はその約80%が30日以内に作用し90日までにすべての薬剤が作用し終えるように、PESに塗布されている薬剤は10%が2週間以内に作用し残りの90%は作用しないよう調節されており、ステント留置における血管内の修復機転の大半が薬剤の効果発現期間に行われるために再狭窄を減少させると報告している¹⁸⁾。

しかし薬剤効果が消失した後も血管平滑筋の遊走・増殖が起こりうる状態が続くと細胞増殖を促進し内膜増殖が増加する可能性がある。以前我々はDES留置症例においてインスリン抵抗性を有する群ではステント内における内膜増殖が強くなることを報告している。今回の我々の結果から late catch up 現象にインスリン抵抗性

が関与していることは明らかである。この結果からDESに塗布されている薬剤が作用している間は血管平滑筋の遊走・増殖は薬剤により抑制されているが、薬剤効果が消失した後、インスリン抵抗性を有する場合は徐々に血管平滑筋が遊走・増殖し内膜増殖を来すのではないかと推測した。このためDESが広く臨床応用された現在においてもインスリン抵抗性を改善させることが重要である。

3. 今後の治療戦略

虚血性心疾患の治療としてのPCIはDESの臨床応用により低侵襲な治療として確立されてきている。しかし late catch up 現象などの新たな問題が存在している。PCIは局所的な治療でありDES留置により治療が完結するわけではない。PCI後においても動脈硬化危険因子の管理は重要であり、特に動脈硬化危険因子の背景の一つであるインスリン抵抗性の改善は late catch up 現象を減らす一助となりうる。チアゾリジン系薬剤がインスリン抵抗性を改善させることにより心血管イベントを減少させることが報告されたが¹⁹⁾、膀胱癌などの発症が増加するとの報告もあり²⁰⁾、今後インスリン抵抗性を安全かつ早期に改善させる治療が待たれる。

4. 本研究の限界

1) 本症例は単一施設における研究であり今後、症例数や観察期間を増やした多施設での検討及び長期にわたる評価を要する。2) late catch up 現象の機序として他の冠動脈危険因子の関与も否定できず脂質異常症、禁煙、降圧療法への対応も必ずしも十分でないため、これらを加味した検討が必要である。3) 今回使用したインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRはインスリン使用症例及び空腹時血糖値が200mg/dlの症例では使用できず本検討から除外された。今後インスリン使用症例においても使用可能なインスリン抵抗性の指標が待たれる。

結 語

1) インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを用いて狭心症のDES留置後におけるMACCEについて検討した。2) DES使用下では心臓死・心筋梗塞発症率・脳梗塞発症率・心不全発症率・ステント血栓症について両群間に有意差を認めなかったが、late catch up 現象においてはインスリン抵抗性を有する群で有意に高値を認めた。3) 狭心症のDES留置後においてもインスリン抵抗性を改善させることが内膜増殖を抑制し late catch up 現象を減少させ今後のさらなるMACCEの減少につながる可能性が示唆された。

謝 辞 本稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました高柳寛教授に甚大なる謝意を表するとともに、終始御指導いただいた小松孝昭講師、酒井良彦教授、谷口勲講師はじめ獨協医科大学越谷病院循環器内科教室員各位に深謝致します。

文 献

- 1) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37** : 1595-1607, 1988.
- 2) Nakagawa Y, Kimura T, Morimoto T, et al : Incidence and risk factors of late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation (3-year follow-up of the j-Cypher Registry). *Am J Cardiol* **106** : 329-36, 2010.
- 3) 小松孝昭 : Homeostasis Model Assesment 指数を用いたインスリン抵抗性による冠動脈形成術後再狭窄の検討. *Dokkyo Journal of Medical Sciences* **36** : 75-82, 2009.
- 4) 小松孝昭, 谷口 勲, 黒柳享義, 他 : Homeostasis Model Assesment 指数を用いたインスリン抵抗性による経皮的冠動脈形成術における薬剤溶出性ステント植込み後の再狭窄の検討. *J Cardiol Jpn Ed* **5** : 165-171, 2010.
- 5) Iimura O, Shimamoto K, Masuda A, et al : Effects of a calcium channel blocker, manidipine, on insulin sensitivity in essential hypertensives. *J Diabetes Complications* **9** : 215-219, 1995.
- 6) Abbott WG, Lillioja S, Young AA, et al : Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* **36** : 897-904, 1987.
- 7) Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al : Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation* **93** : 1809-1817, 1996.
- 8) Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al : Insulin resistance affects endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery response. *Eur Heart J* **21** : 895-900, 2000.
- 9) Depress JP, Lamarche B, Mauriege P, et al : Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* **334** : 952-957, 1996.
- 10) Hedblad B, Nilsson P, Enqstrom G, et al : Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabetic Med* **19** : 470-475, 2002.
- 11) Ueda M, Becker AE, Tsukada T, et al : Fibrocellular tissue response after percutaneous transluminal coronary angioplasty. An immunocytochemical analysis of the cellular composition. *Circulation* **83** : 1327-1332, 1991.
- 12) Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, et al : Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **6** : 369-375, 1985.
- 13) 石綿清雄 : 再狭窄・その解決に向けた取り組みの歴史と今後の展望. 新目で見える循環器病シリーズ 20 カテテルインターベンション. 光藤和明 (編), メジカルビュー社, 東京, pp230-237, 2006.
- 14) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al : Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease : the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* **46** : 575-581, 2005.
- 15) Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al : Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial : a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* **109** : 634-640, 2004.
- 16) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al : One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent : the TAXUS-IV trial. *Circulation* **109** : 1942-1947, 2004.
- 17) Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al : Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients : the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* **112** : 2175-2183, 2005.
- 18) Nikol S, Huehms TY, Hofling B : Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Atherosclerosis* **123** : 17-31, 1996.
- 19) Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al : Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* **298** : 1216-1218, 2007.
- 20) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al : Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone : interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* **34** : 923-929, 2011.

Insulin Resistance is a Predictor of Late Catch-up Phenomenon after Drug-eluting Stent Implantation

Komatsu S, Komatsu T, Yaguchi I, Kuroyanagi T, Fujikake A, Yufu T,
Ozaki F, Higashi A, Sakai Y, Takayanagi K

Department of Cardiology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

PURPOSE : Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment for patients with ischemic heart disease ; especially, restenosis is suppressed after drug-eluting stent (DES) implantation. However, several problems still remain. Previously, we reported neo-intimal proliferation after DES implantation that was associated with insulin resistance. The aim of this study was to clarify whether insulin resistance was associated with Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) after DES implantation.

METHODS : We researched the clinical records of 109 patients who had been subjected to elective PCI and DES implantation between May 2007 and December 2010. We distributed these patients by the value of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) into a Group P (n=63 ; HOMA-IR \geq 2.5, positive) and a Group N

(n=46 ; HOMA-IR<2.5, negative), and examined the relationship between HOMA-IR and MACCE.

RESULTS : The observation period was 5.48 ± 1.30 years. There were no differences between the two groups in the occurrence of cardiac death, restenosis, stroke, acute myocardial infarction, heart failure and stent thrombosis. But late catch-up phenomenon in group P was significantly higher than in group N (12.7% vs 2.2% p=0.042). The logistic analysis showed that the only independent predictor of late catch-up phenomenon was insulin resistance (OR 6.55 ; 95% CI 0.79-54.32, p=0.049).

CONCLUSION : We suggest that insulin resistance is a useful predictor of late catch-up phenomenon ; furthermore, improvement of insulin resistance may contribute to prevent late catch-up phenomenon after DES implantation.