

原 著

インスリン抵抗性改善による冠動脈ステント術後 再狭窄予防効果

獨協医科大学 内科学（心臓・血管）

東 昭宏

要 旨 冠動脈ステント後の再狭窄発症にインスリン抵抗性が関与することはわかっているが、インスリン抵抗性改善による再狭窄予防効果は確立されていないことから、本研究でそれを明らかにすることを試みた。待機的に冠動脈ステント術を施行したインスリン抵抗性を有する冠動脈疾患患者82例を対象とし、ステント術後慢性期にインスリン抵抗性が改善した群（n=54）と増悪した群（n=28）とに分け、定量的冠動脈造影諸量を比較検討した。再狭窄率はインスリン抵抗性改善群で7.4%と悪化群の25.0%に比べ有意に低値であった（ $p=0.0267$ ）。また慢性期最小血管径は改善群で 2.52 ± 0.63 mmと悪化群の 2.04 ± 0.70 mmに比べ有意に高値（ $p=0.0021$ ）であり、% diameter stenosisは改善群 $18.32\pm 16.89\%$ 、悪化群 $31.07\pm 26.93\%$ （ $p=0.0102$ ）、晩期損失径は改善群 0.17 ± 0.21 mm、悪化群 0.32 ± 0.42 mm（ $p=0.0335$ ）といずれも改善群で有意に低値であった。以上の結果からインスリン抵抗性を改善させることが冠動脈ステント術後再狭窄の予防につながりうることが示唆された。

Key Words : インスリン抵抗性, Homeostasis Model Assessment 指数, 冠動脈ステント術, 再狭窄

緒 言

メタボリックシンドロームは冠動脈疾患の危険因子として注目されているが、その背景にはインスリン抵抗性が存在する¹⁻³⁾。

経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention : PCI）は冠動脈心疾患の確立された治療法である。かつてPCIの最大の弱点は再狭窄であったが、近年の薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent : DES）の登場により再狭窄は著しく減少した。しかしながらDESを用いても再狭窄率をゼロにするまでには至っておらず、特に分岐部病変、小血管病変、糖尿病合併例は大きなハードルとなっている⁴⁻⁸⁾。

我々はこれまでにインスリン抵抗性が再狭窄の予測因子であり⁹⁾、DES留置後の内膜増殖にも関与すること¹⁰⁾、高度インスリン抵抗性はDES留置後の再狭窄の予測因子となりうること¹¹⁾を報告してきた。しかしインスリ

ン抵抗性改善による再狭窄抑制効果を検討した報告はない。そこで本研究では慢性冠動脈疾患におけるステント留置症例において、治療前後のインスリン抵抗性をHomeostasis Model Assessment 指数（HOMA-IR）¹²⁾を用いて評価し、インスリン抵抗性の変化と再狭窄について検討した。

方 法

1. 対 象

2010年1月より2011年11月までに獨協医科大学越谷病院循環器内科に入院した慢性冠動脈疾患患者で待機的に冠動脈ステント術を施行した連続368例中、空腹時血糖値および空腹時インスリン値を測定し、HOMA-IR 2.5以上のインスリン抵抗性を有した82例を対象とした。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100 mg とチクロピジン200 mg またはクロピドグレル75 mg を投与した。冠動脈造影はSIEMENS社製AXION Artis dBCで施行し、有意狭窄に対しステントを留置した。ステント

平成25年11月7日受付, 平成25年12月12日受理
別刷請求先: 東 昭宏

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学（心臓・血管）

表 1 患者背景因子

	改善群 (n=54)	悪化群 (n=28)	P value
年齢；歳	66±8	68±8	0.381
性別；男性/女性	47/7	24/4	0.868
Body mass index；kg/m ³	26±4	26±4	0.835
高血圧；n (%)	48 (89)	25 (89)	0.957
糖尿病；n (%)	20 (37)	8 (29)	0.443
脂質異常症；n (%)	45 (84)	22 (79)	0.597
喫煙；n (%)	25 (48)	13 (46)	0.991
家族歴；n (%)	9 (17)	9 (17)	0.780
収縮期血圧；mmHg	133±24	137±26	0.410
拡張期血圧；mmHg	69±11	68±12	0.585
空腹時血糖；mg/dl	123±24	117±24	0.214
ヘモグロビン A1c；%	5.8±0.7	5.7±0.5	0.742
HOMA-IR	8.2±6.0	6.8±3.8	0.249
LDL-コレステロール；mg/dl	100±28	101±27	0.921
HDL-コレステロール；mg/dl	46±12	45±12	0.709
トリグリセリド；mg/dl	163±104	149±76	0.553

LDL=low-density lipoprotein, HDL=high-density lipoprotein

は術者の判断で bare metal stent (BMS) または DES を用い、BMS 留置例は治療 6 ヶ月後、DES 留置例は治療 8 か月後に慢性期冠動脈造影を施行した。各冠動脈疾患危険因子においては極力改善に努め、主治医の裁量で厳格に薬物療法を行った。糖尿病患者における血糖降下療法としては、スルホニル尿素剤、ビグアナイド、チアゾリジン誘導体、 α グルコシダーゼ阻害薬、インクレチン関連薬を使用し、インスリン使用症例は除外した。またすべての症例において食事療法及び運動療法を指導し生活習慣の改善について指導した。

インスリン抵抗性の指標として空腹時血糖値と空腹時インスリン値から以下の式で HOMA-IR を求めた¹²⁾。

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

ステント術後 HOMA-IR/ステント術前 HOMA-IR <1 を改善群と定義した上で、インスリン抵抗性が改善した群と悪化した群に分類し、慢性期冠動脈造影にて再狭窄の有無と定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography: QCA) による晩期損失径 (late lumen loss) 及び % diameter stenosis を 2 群間で比較検討した。

QCA は QCA-CMS (version 6.0, Medis, Leiden, Netherlands) による自動辺縁描出法を用い、最小血管径 (minimum lumen diameter: MLD) を計測、その中枢側と末梢側の正常部位血管径の平均値を対照血管径 (reference diameter: RD) とし、% diameter stenosis [(RD-MLD) × 100/RD] をステント術前、術直後、慢性

期で算出した。また術直後、慢性期の MLD から late lumen loss (術直後 MLD-慢性期 MLD) を算出した。再狭窄の定義は慢性期において内腔径で % diameter stenosis が 50% 以上とした。

3. 統計解析

データは平均値 ± 標準偏差 (Mean ± SD) で表記した。統計処理は、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。統計的有意水準は p < 0.05 とした。すべての統計解析システムには Stat View 5.0 (Abacus compute Inc. Berkley, CA, USA) を用いた。

結 果

対象症例 82 例中インスリン抵抗性が改善した群は 54 例、悪化した群は 28 例であった。

1. 患者背景

インスリン抵抗性改善、悪化の両群間で年齢、性別、body mass index (BMI)、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴、家族歴及びステント術施行時点での内服加療薬について有意差を認めなかった (表 1, 2)。尚糖尿病の定義は糖尿病治療薬内服中または空腹時血糖値 126 mg/dl 以上、75gOGTT 2 時間値 200 mg/dl 以上、随時血糖値 200 mg/dl またはヘモグロビン A1c 値 (国際基準値)

表 2 ステント術施行時の投与薬剤

	改善群 (n=54)	悪化群 (n=28)	P value
ACE 阻害薬 ; n (%)	6 (11)	6 (21)	0.210
ARB ; n (%)	31 (57)	16 (57)	0.982
β 遮断薬 ; n (%)	23 (43)	7 (25)	0.117
Ca 拮抗薬 ; n (%)	26 (48)	15 (54)	0.641
スタチン ; n (%)	44 (82)	20 (71)	0.297
フィブラート薬 ; n (%)	4 (7)	2 (7)	0.965
エゼチムブ ; n (%)	7 (13)	2 (7)	0.424
スルフォニル尿素薬 ; n (%)	8 (15)	6 (21)	0.450
ビグアナイド薬 ; n (%)	4 (7)	2 (7)	0.965
チアゾリジン誘導体 ; n (%)	5 (9)	4 (14)	0.490
α グルコシダーゼ阻害薬 ; n (%)	3 (6)	2 (7)	0.776
インクレチン関連薬	2 (4)	1 (4)	0.975

ACE = angiotensin converting enzyme, ARB = angiotensin receptor blocker

表 3 ステント標的病変及びステント背景

	改善群 (n=54)	悪化群 (n=28)	P value
標的病変枝			0.715
LMT ; n	2	1	
LAD ; n	17	7	
LCX ; n	8	7	
RCA ; n	27	13	
ACC/AHA 病変タイプ			
タイプ B2 またはタイプ C ; n (%)	25 (46)	13 (46)	0.991
ステント背景			
植え込みステント数 ; n	1.5 \pm 0.8	1.5 \pm 0.7	0.994
ステント径 ; mm	3.1 \pm 0.5	3.0 \pm 0.4	0.108
総ステント長 ; mm	26 \pm 19	27 \pm 20	0.961
BMS/DES	16/38	3/25	0.247

LMT = left main trunk, LAD = left anterior descending artery, LCX = left circumflex artery
RCA = right coronary artery, ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association, BMS = bare metal stent, DES = drug-eluting stent

表 4 慢性期における危険因子

	改善群 (n=54)	悪化群 (n=28)	P value
収縮期血圧 ; mmHg	140 \pm 26	132 \pm 18	0.181
拡張期血圧 ; mmHg	71 \pm 11	67 \pm 11	0.136
ヘモグロビン A1c ; %	5.7 \pm 0.7	5.8 \pm 0.5	0.697
LDL-コレステロール ; mg/dl	93 \pm 25	95 \pm 33	0.733
HDL-コレステロール ; mg/dl	49 \pm 13	45 \pm 8	0.164
トリグリセリド ; mg/dl	140 \pm 95	138 \pm 63	0.924
HOMA-IR	3.2 \pm 2.6	14.1 \pm 9.9	<0.0001

HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index

表5 再狭窄率及び定量的冠動脈造影諸量

	改善群 (n=54)	悪化群 (n=28)	P value
ステント術前			
RD ; mm	2.83±0.76	2.75±0.61	0.662
MLD ; mm	1.19±2.97	0.71±0.43	0.398
% diameter stenosis	72±13	73±15	0.761
術直後			
RD ; mm	3.17±0.52	2.99±0.43	0.112
MLD ; mm	2.86±0.53	2.68±0.44	0.119
% diameter stenosis	11±5	12±5	0.290
慢性期			
RD ; mm	3.01±0.55	2.82±0.47	0.117
MLD ; mm	2.52±0.63	2.04±0.70	0.002
% diameter stenosis	18±17	31±27	0.010
Late lumen loss ; mm	0.17±0.21	0.32±0.42	0.034
再狭窄 ; n (%)	4 (7.4)	7 (25.0)	0.027

RD = reference diameter, MLD = minimal lumen diameter

6.5%以上とし、脂質異常症の定義は脂質改善薬内服中またはLDL-コレステロール値140mg/dl以上、HDL-コレステロール値40mg/dl未満またはトリグリセリド値150mg/dl以上とした。

2. 冠動脈ステント術

インスリン抵抗性改善、悪化の両群間でステント対象病変の分布、ACC/AHAタイプ分類、ステント数・ステント径・ステント長・DES使用率に有意差を認めなかった(表3)。両群とも初期治療成功率は100%であり、治療時合併症を認めなかった。

3. 慢性期における危険因子

慢性期においてインスリン抵抗性改善群のHOMA-IRは 3.18 ± 2.60 であり、悪化群の 14.03 ± 9.93 に比べ有意に低値であった($p < 0.0001$)が、ヘモグロビンA1c値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、トリグリセリド値には両群間で有意差を認めなかった(表4)。

4. 定量的冠動脈造影

慢性期の再狭窄率はインスリン抵抗性改善群で4例(7.4%)、悪化群で7例(25.0%)と改善群で有意に低率であった($p = 0.0267$) (表5, 図1)。他のQCA諸量に関してはステント術前、術直後ではRD, MLD, % diameter stenosisに両群間で有意差は認めなかった。慢性期においてはRDには有意差を認めなかったが、MLDがインスリン抵抗性改善群 2.52 ± 0.63 mm、悪化

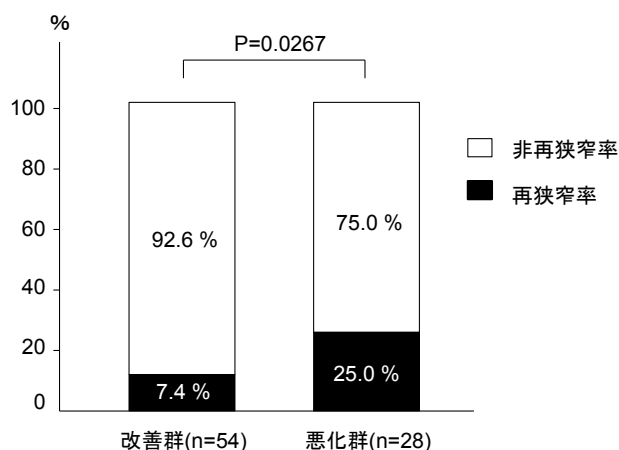


図1 2群間における再狭窄率

インスリン抵抗性改善群において有意に再狭窄率の低値を認めた。

群 2.04 ± 0.70 mmと改善群で有意に高値であり($p = 0.0021$)、% diameter stenosisは改善群 $18.32 \pm 16.89\%$ 、悪化群 $31.07 \pm 26.93\%$ と改善群で有意に低値であった($p = 0.0102$)。またlate lumen lossも改善群 0.17 ± 0.21 mm、悪化群 0.32 ± 0.42 mmと改善群で有意に低値であった($p = 0.0335$) (表5, 図2)。

考 察

本研究でインスリン抵抗性の改善と再狭窄との関連を検討した結果、インスリン抵抗性改善群において有意に再狭窄率が低値を示した。またインスリン抵抗性改善群において慢性期MLDは有意に高値を示し、% steno-

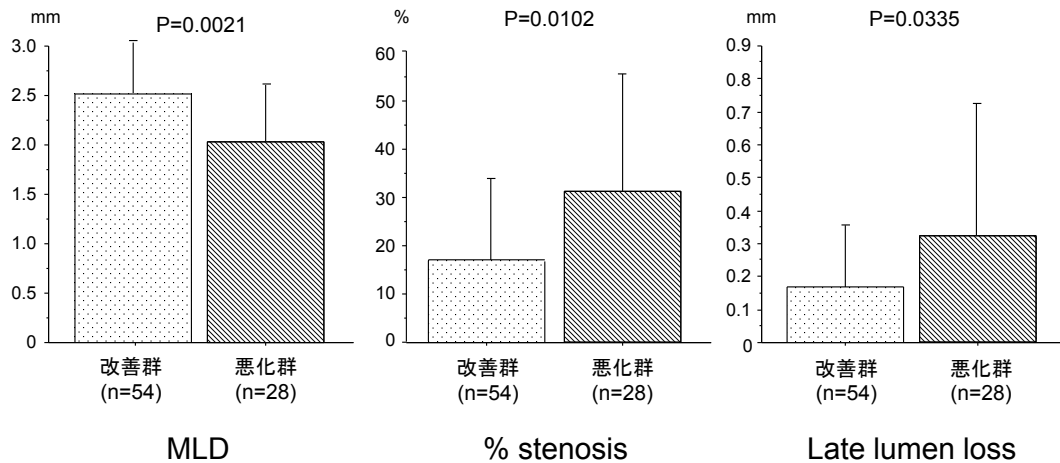


図2 2群間における定量的冠動脈造影諸量

最小血管径 (minimal lumen diameter : MLD) はインスリン抵抗性改善群において有意に高値を示し, % diameter stenosis と晩期損失径 (late lumen loss) は有意に低値を示した。

sis, late lumen loss は有意に低値を示した。以上の結果からインスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の予防につながる可能性が示唆された。

1. インスリン抵抗性と再狭窄

PCI 後には血管の裂傷や解離によって血管壁に傷害が加わる。血管壁の損傷は脱落した血管内皮の再生により新生内膜が形成されることで修復されるが、それが不十分であると血栓形成、血管収縮、血管拡張障害などがおこり、冠動脈イベントのリスクが増大する。一方再狭窄は平滑筋細胞増殖による新生内膜の過剰増殖によって生じ、血管壁の修復過程におけるいわば過剰修復反応と考えられる^{13,14}。

BMS が広く使用されていた時代、糖尿病が再狭窄の独立した危険因子として知られていたが¹⁵、その機序の一つとして高インスリン血症があげられる。Ceclia ら¹⁶によると細胞外が高インスリン状態になると細胞内の MAP kinase 活性が亢進し、それが新生内膜増殖を惹起させる。また Bruemmer ら¹⁷はインスリン抵抗性の際の代償性高インスリン状態により C-ペプチドが産生され、それが血管平滑筋細胞を増殖させると報告している。またインスリン抵抗性は血管内皮機能を障害する病態であり、我々はアセチルコリン負荷による検討でインスリン抵抗性が冠血管内皮機能を障害することを報告している¹⁸。最近の我々の検討では糖尿病患者に限らず、非糖尿病患者においてもインスリン抵抗性が再狭窄の独立した危険因子であることが明らかとなったが⁹、そこには冠血管内皮機能障害が深く関与することが推察される。

近年 DES が頻用されるようになり、再狭窄の頻度は

明らかに減少した。再狭窄予防という点では糖尿病症例においても BMS と比べると良好な結果を示してはいるが^{16~22}、DES 時代になっても糖尿病の合併は依然として高いハードルである。DES はその薬剤により正常な血管修復過程が障害されることが明らかとなっている^{13,14}。我々は DES 留置後のステント内再狭窄病変の病理所見において BMS 後の再狭窄病変と比べ、著しい炎症反応が観察されたことから、BMS と DES では再狭窄の機序が異なるのではないかと考えている²³。また我々は DES 留置症例においてもインスリン抵抗性が内膜増殖に関与すること¹⁰、高度インスリン抵抗性の場合さらに再狭窄率が増加することを見出し¹¹、DES 留置後の再狭窄の機序においてインスリン抵抗性が深く関与する可能性を考えた。しかしインスリン抵抗性の改善と再狭窄の関係についての検討は本研究が初めてである。本研究では DES 留置例と BMS 留置例双方を対象としているが、本研究の結果はインスリン抵抗性改善により高インスリン状態が改善し血管平滑筋の過剰な遊走増殖が抑制される可能性を示唆するものとする。

冠動脈疾患治療において PCI は確立された治療法であるが、PCI のみで治療が完結できるわけではなく、PCI 後にインスリン抵抗性改善に努めることが、冠動脈疾患の二次予防につながりうると思われる。

2. インスリン抵抗性改善による再狭窄抑制

代表的なインスリン抵抗性改善薬としてチアゾリジン誘導体があげられる。PROACTIVE 試験²⁴によりピオグリタゾンの動脈硬化抑制効果が報告されて以来、ステント留置後再狭窄予防効果も次々と報告された^{25~27}。

しかし、チアゾリジン系薬剤は膀胱癌の発症リスクが高く²⁸⁾、使用には注意を要する。ビグアナイドにもインスリン抵抗性改善効果が認められるが、本邦においての使用容量は少なく、効果が十分でない。また、一部のアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) にインスリン抵抗性改善作用が認められるが²⁹⁻³¹⁾、チアゾリジン系薬剤ほどの改善効果はない。本研究ではインスリン抵抗性改善群、悪化群の両群間においてこれらの薬剤使用について有意差を認めず、薬剤効果を明らかにするまでには至っていない。

運動療法は以前より冠動脈疾患患者の日常生活動作やクオリティ・オブ・ライフを改善する有効な手段として広く知られているが、心血管イベントの抑制効果も報告されている³²⁾。また、運動療法によりインスリン抵抗性が改善することもわかっている³³⁾。本研究では運動療法指導は行なったものの定量的なものではなく、心肺運動負荷試験 (Cardio-pulmonary exercise test : CPX) などを用いた運動強度の定量化により有効性を高めることが必要である。

3. 本研究の限界

本研究は慢性期にインスリン抵抗性が改善した群と悪化した群とを分け、両群間の再狭窄を比較しただけの後ろ向き試験である。高血圧、糖・脂質代謝異常などの危険因子への厳格な介入を行うよう努めたものの、薬物治療、運動療法はあくまで主治医の裁量で行なわれた。したがって本研究はインスリン抵抗性そのものへの介入試験ではない。インスリン抵抗性改善による再狭窄予防効果を立証するためにはチアゾリジン系誘導体やビグアナイド薬、あるいは定量的運動療法などでインスリン抵抗性をターゲットとした介入試験を行う必要がある。

4. 結 語

冠動脈ステント術前、術後慢性期の HOMA-IR を計測しインスリン抵抗性の改善と再狭窄との関連を評価した。その結果インスリン抵抗性が改善した群において有意に再狭窄率が低率であった。本研究の結果からステント治療後インスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の予防につながることを示唆された。

文 献

- 1) Taskinen MR : Insulin Resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* **6** : 153-160, 1995.
- 2) Reaven GM : Role of insulin resistance in human dis-

ease. *Diabetes* **37** : 1595-1607, 1988.

- 3) Kaplan NM : The deadly quartet. *Arch Intern Med* **149** : 1514-1520, 1989.
- 4) Dussallant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al : Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis : a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* **26** : 720-724, 1995.
- 5) Serruys PW, Kay IP, Disco C, et al : Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months : results of a meta-analysis of the Belgian NETHERLANDS Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* **34** : 1067-1074, 1999.
- 6) Ellis SG, Savage M, Fischman D, et al : Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* **86** : 1836-1844, 1992.
- 7) Teirstein PS, Hoover CA, Ligon RW, et al : Repeat coronary angioplasty : efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J Am Coll Cardiol* **13** : 291-296 1989.
- 8) Glazier JJ, Varricchio TR, Ryan TJ, et al : Factor-predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol* **63** : 902-905, 1989.
- 9) 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 J Med Sci* **36** : 75-82, 2009.
- 10) 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.
- 11) 由布哲夫, 小松孝昭, 谷口勲, 他 : 高度インスリン抵抗性状態における薬剤溶出性ステント留置後再狭窄の予測因子の検討. *Dokkyo J Med Sci* **40** : 95-103, 2013.
- 12) Matthews DR, Hosker JP, Rdenski AS, et al : Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* **28** : 412-419, 1985.
- 13) Inoue T, Node K : Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ J* **73** : 615-621, 2009.
- 14) Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI : Vascular inflammation and repair : implica-

- tion for reendothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* **4** : 1057-1066, 2011.
- 15) 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.
- 16) Ceclia C, Low Wang, Marc L, et al : Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* **53** : 2735-2740, 2004.
- 17) Bruemer D : C-peptide in insulin resistance and vascular complications : Teaching an old dog new tricks. *Circ Res* **99** : 1149-1151, 2006.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Yoneda S, Abe S, Kanaya T, et al : Late-phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* **24** : 368-373, 2013.
- 24) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) : a randomized controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005.
- 25) Patel D, Walitt B, Lindsay J, et al : Role of pioglitazone in the prevention of restenosis and need for revascularization after bare-metal stent implantation : a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* **4** : 353-360, 2011.
- 26) Katayama T, Ueba H, Tsuboi K, et al : Reduction of neointimal hyperplasia after coronary stenting by pioglitazone in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Am Heart J* **153** : 1-7, 2007.
- 27) Hong SJ, Kim ST, Kim TJ, et al : Cellular and molecular changes associated with inhibitory effect of pioglitazone on neointimal growth in patients with type 2 diabetes after zotarolimus-eluting stent implantation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **30** : 2655-2665, 2010.
- 28) 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.
- 29) Paolisso G, Gambardella A, Verza M, et al : ACE inhibition improves insulin-sensitivity in aged insulin-resistance hypertensive patients. *J Hum hypertens* **6** : 175-179, 1992.
- 30) Togashi N, Ura N, Higashiura K, et al : The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hypertens* **18** : 1605-1610, 2000.
- 31) Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, Toyoda S, Arikawa T, Abe S, Node K : Pleiotropic effects of angiotensin receptor blockers on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol* **9** : 129-135, 2011.
- 32) Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al : Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease : randomized trial. *Circulation* **109** : 1371-1378, 2004.
- 33) Dylewicz P, Bienkowska S, Szczesniak L, et al : Beneficial effect of short-term endurance training on glucose metabolism during rehabilitation after coronary bypass surgery. *Chest* **117** : 47-51, 2000.

Improvement of Insulin Resistance Prevents Coronary Restenosis after Percutaneous Coronary Stent Implantation

Akihiro Higashi MD

Department of Cardiovascular Medicine, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi, Japan

PURPOSE : Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment for patients with coronary artery disease. Although restenosis, a major weakness of PCI, has been substantially reduced since drug-eluting stent (DES) was introduced, it is still a big hurdle in patients complicated with diabetes. Previously, we reported restenosis was associated with insulin resistance. The aim of this study was to elucidate the effect of improvement of insulin resistance on restenosis reduction.

METHODS : Subjects included 82 patients with chronic coronary artery disease and insulin resistance who underwent elective coronary stent implantation. Patients were divided into 2 groups by improved ($n=54$) or aggravated ($n=28$) insulin resistance, which was assessed with the homeostasis model assessment (HOMA-IR). Quantitative

coronary angiographic parameters were compared between 2 groups of improved and aggravated insulin resistance.

RESULTS : The rate of restenosis was significantly lower in the improvement group, compared to the aggravation group (7.4 % vs 25.0 %, $p=0.0267$). The minimal lumen diameter was significantly larger (2.52 ± 0.63 vs 2.04 ± 0.70 mm, $p=0.0021$), the % diameter stenosis was significantly smaller (18.32 ± 16.89 % vs 31.07 ± 26.93 %, $p=0.0102$), and the late lumen loss was significantly smaller (0.17 ± 0.21 vs 0.32 ± 0.42 mm, $p=0.0335$) in the improvement group, compared to the aggravation group.

CONCLUSION : These results suggest that improvement of insulin resistance may contribute to prevention of restenosis after coronary stent implantation.