

## 原 著

Homeostasis Model Assessment 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

獨協医科大学越谷病院 循環器内科

小松 孝昭

**要 旨** 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) は有用な治療であるが再狭窄が問題である。糖尿病は再狭窄の独立した要因であり、近年インスリン抵抗性が注目されている。今回我々はインスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-R) を用いて評価し、インスリン抵抗性と再狭窄について検討した。2004年8月より2007年12月までにPCIを施行した189例についてHOMA-Rを計測しインスリン抵抗性を認める群 (P群 : n = 124) と認めない群 (N群 : n = 65) にわけ再狭窄について検討した。再狭窄率はP群で16.9%、N群で3.1%と有意差を認めた ( $p = 0.0056$ )。HbA1c 6.5%未満の非糖尿病群においてもP群13.9%、N群3.8%と有意差を認めた ( $p = 0.048$ )。定量的冠動脈造影でも慢性期最小血管径でP群 $2.21 \pm 0.91$  mmとN群 $2.59 \text{ mm} \pm 0.57$  mm ( $p = 0.031$ )、% stenosisでP群 $24.5 \pm 26.9$ %とN群 $12.0 \pm 9.1$ % ( $p = 0.010$ )、晩期損失径でP群 $0.815 \pm 0.86$  mmとN群 $0.418 \pm 0.471$  mmと有意差を認めた ( $p = 0.015$ )。

HOMA-Rは再狭窄の簡便かつ有用な指標でありインスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の減少につながりうる。

**Key Words** : インスリン抵抗性, Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-R), 経皮的冠動脈形成術 (PCI), 再狭窄 (restenosis)

## 緒 言

糖尿病患者において虚血性心疾患などの心血管イベントを発生することは生命予後を左右する重大な問題である。糖尿病患者の約75%は心血管イベントにて死亡するといわれており<sup>1)</sup>、この治療および予防が課題となっている。しかしながら血糖を低下させるのみでは糖尿病患者の生命予後を改善させることができないとの報告もある<sup>2~5)</sup>。近年、糖尿病の指標の一つとしてインスリン抵抗性が注目されており従来の血糖およびHbA1cのみではなくインスリン抵抗性を改善させる治療戦略が注目されている<sup>6)</sup>。また、糖尿病の診断基準を満たさなくとも耐糖能障害を有する症例も増加しており、虚血性心疾患を発症する場合も少なくない。

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、低率ではあるが再狭窄は依然として認められている。この再狭窄について糖尿病があれば再狭窄率が高いとされているが、糖尿病の前段階に相当するインスリン抵抗性が再狭窄に密接に関与したと報告する研究はまだなされていない。

本研究はこのインスリン抵抗性を Homeostasis Model Assessment 指数 (HOMA-R) を用いて評価し、インスリン抵抗性と再狭窄について検討した。

## 対象と方法

## 1. 対 象

2004年8月より2007年12月までに獨協医科大学越谷病院循環器内科に入院した狭心症症例で待機的にPCIを

平成21年1月26日受付, 平成21年2月24日受理

別刷請求先 : 小松孝昭

〒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

Table 1 Baseline Characteristics

	Group P	Group N	P value
number	124	65	
Age	64.8 ± 9.3	66.4 ± 8.9	N.S.
Sex (male/female)	100/24	52/13	N.S.
Risk factor			
hypertension (%)	58.9	49.2	N.S.
systolic blood pressure (mmHg)	139.0 ± 26.3	136.3 ± 21.9	N.S.
diastolic blood pressure (mmHg)	71.2 ± 11.3	71.1 ± 11.2	N.S.
diabetes mellitus (%)	76.0	24.0	0.075
HbA1c (%)	6.2 ± 1.1	5.9 ± 0.9	0.074
hyperlipidemia (%)	56.5	46.2	N.S.
LDL-cholesterol (mg/dl)	120.2 ± 30.5	115.7 ± 33.3	N.S.
HDL-cholesterol (mg/dl)	48.1 ± 11.0	51.4 ± 14.3	N.S.
triglyceride (mg/dl)	138.6 ± 49.8	125.7 ± 54.9	N.S.
smoking (%)	52.4	50.8	N.S.
family history (%)	13.7	7.7	N.S.
Drug treatment (%)			
ACE inhibitor	69.0	69.0	N.S.
statin	68.0	77.5	N.S.
βblocker	37.0	34.4	N.S.
Ca blocker	50.0	37.9	N.S.
ISDN	71.0	56.9	0.073
SU	18.0	13.8	N.S.
αglucosidase	13.0	5.2	N.S.
biganide	10.0	3.4	N.S.

ACE inhibitor : angiotensin converting enzyme inhibitor, ISDN : Isosorbide dinitrate, SU : sulfonylurea

施行した連続235例中、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204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-R計測不適当15例を除外し、HOMA-Rを計測し慢性期も冠動脈造影 (coronary angiography : CAG) を施行した189例を対象として冠動脈再狭窄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。また全症例においてステントを留置した。患者の同意が得られた症例においては薬剤溶出性ステントを用い治療した。冠血管拡張薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、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-Rを用いた。

$$\text{HOMA-R} = \text{空腹時血糖 (mg/dl)}$$

$$\times \text{空腹時血漿インスリン値 } (\mu\text{U/ml}) / 405$$

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-R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。その後PCIを施行し治療6ヵ月後に冠動脈造影を施行した。この時の再狭窄の有無と定量的冠動脈造影 (quantitative coronary angiography : QCA) による晚期損失径 (late lumen loss) 及び%stenosisを2群間で比較検討した。

QCAによる検討は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の中枢側と末梢側で正常な部位より対照血管径

**Table 2** Angiographical characteristics

	P群 (n=124)	N群 (n=65)	P value
stented coronary vessels			
LAD	55	31	N.S.
LCX	17	5	N.S.
RCA	39	22	N.S.
LMT	11	7	N.S.
others	2	0	N.S.
number of diseased vessels			
1VD	57	41	N.S.
2VD	41	17	N.S.
3VD	26	7	N.S.
AHA type			
B2・C (%)	51.1	56.4	N.S.
stent			
DES/all stent (%)	59.7	72.3	0.085
stent diameter (mm)	3.21 ± 0.5	3.20 ± 0.5	N.S.
total stent length (mm)	28.3 ± 17.4	28.3 ± 17.6	N.S.

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

(reference diameter : RD), 最小血管径 (minimum lumen diameter : MLD) を急性期および慢性期に計測し late lumen loss, % stenosis を算出した. 再狭窄の定義は6ヵ月後の造影において内腔径で狭窄率が50%以上とした.

### 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, カテゴリー変数には $\chi^2$ 検定を用いた. 単変量解析は再狭窄の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析を用いた. 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189例はP群124例, N群65例の2群に割り付けられた.

#### 1. 患者背景 (Table 1)

両群間で年齢, 性別, 血圧, 糖尿病, 高脂血症, 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, 糖尿病は内服加療例及び内服未加療例はHbA1c6.5%以上とした.

#### 2. 血管背景因子 (Table 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AHA type分類・病変枝数においても有意差を認めなかった. ステント径・ステント長・薬剤溶出性ステント使用率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

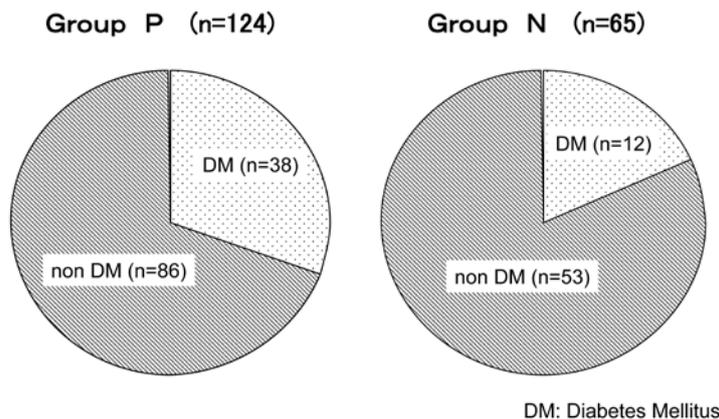
両群間における治療成功率は100%だった. また治療時合併症に関しても発生を認めなかった.

#### 4. 2群間における糖尿病の有無 (Figure 1)

P群では糖尿病30.6% (38/124) 非糖尿病69.4% (86/124), N群では糖尿病18.5% (12/65) 非糖尿病81.5% (53/65) であった.

#### 5. 再狭窄率 (Table 3) (Figure 2, 3)

6ヵ月後の全体において再狭窄率はP群で16.9% (21/124), N群で3.1% (2/65) とP群で有意に高率であった ( $p=0.006$ ). これを糖尿病の診断基準であるHbA1c 6.5%で分けてみるとHbA1c6.5%未満の非糖尿病群139例においてはP群で13.9% (12/86), N群で3.8% (2/53) とP群で有意に高率であった ( $p=0.048$ ). 一方, HbA1c 6.5%以上の糖尿病群50例においてはP群で23.7% (9/38), N群で0% (0/12) と高い傾向 ( $p=0.062$ ) を認めた.



**Figure 1** インスリン抵抗性と糖尿病との分布

P群では糖尿病30.6% (38/124) 非糖尿病69.4% (86/124), N群では糖尿病18.5% (12/65) 非糖尿病81.5% (53/65)であった。

**Table 3** Restenosis and QCA analysis

	Group P (n = 124)	Group N (n = 65)	P value
Restenosis rate (%)	16.9	3.1	0.006
QCA analysis			
pre			
reference diameter (mm)	2.80 ± 0.69	2.85 ± 0.69	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	1.09 ± 0.63	0.93 ± 0.52	N.S.
%stenosis (%)	61.4 ± 18.62	65.9 ± 17.82	N.S.
post			
reference diameter (mm)	3.36 ± 0.60	3.34 ± 0.67	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.96 ± 0.59	2.94 ± 0.71	N.S.
%stenosis (%)	11.6 ± 7.2	12.3 ± 8.2	N.S.
6 month follow up			
reference diameter (mm)	2.92 ± 0.65	2.95 ± 0.59	N.S.
minimal lumen diameter (mm)	2.21 ± 0.91	2.59 ± 0.57	0.031
%stenosis (%)	24.5 ± 26.9	12.0 ± 9.1	0.009
late lumen loss (mm)	0.815 ± 0.86	0.418 ± 0.471	0.015

QCA : quantitative coronary angiography

## 6. 定量的冠動脈造影 (Table 3)

両群間においてQCAにて計測したPCI前のRD, MLD, % stenosisに有意差は認めなかった。また治療直後のRD, MLD, % stenosisも両群間に有意差を認めなかった。慢性期CAGにおけるRDには有意差を認めなかったが, MLDにおいてP群で2.21 ± 0.91 mm, N群で2.59 mm ± 0.57 mmと有意差を認めた (p=0.031)。また% stenosisにおいてもP群で24.5 ± 26.9%, N群で12.0 ± 9.1%と有意差を認めた (p=0.010)。Late lumen lossにおいてもP群で0.82 ± 0.86 mm, N群で0.42 ± 0.47 mmと有意差を認めた (p=0.016)。

## 7. 再狭窄に対する臨床的諸因子の検討 (Table 4)

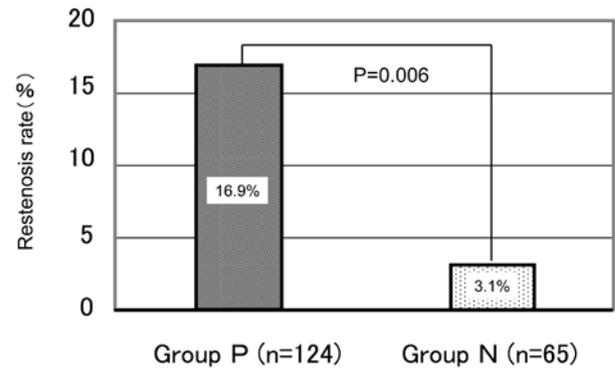
再狭窄に関与すると思われる6個の危険因子において単変量解析を行ったところインスリン抵抗性のみが有意な因子 (p=0.014 オッズ比6.4, 95%信頼区間1.456-28.327) と判定された。

## 考 察

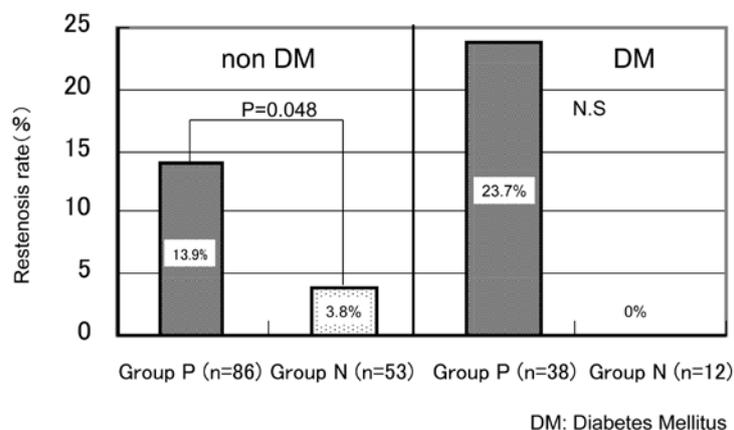
インスリン抵抗性と再狭窄に関し検討した結果から, 1)インスリン抵抗性を有する群において有意に再狭窄率が高値を示した。2) HbA1c 6.5%未満で糖尿病診断基準を満たさない場合でもインスリン抵抗性を有する群で再狭窄率が高値を示した。3) QCA解析ではlate lumen lossや% stenosisにおいて有意にインスリン抵抗性を有

**Table 4** Logistic analysis

	Odds rate	95 % CI	P value
Insulin resistance	6.422	1.456-28.327	0.014
Diabetes mellitus	1.960	0.790-4.863	0.146
Hypertension	1.583	0.637-3.937	0.322
Hyperlipidemia	0.793	0.331-1.899	0.603
Smoking	1.015	0.424-2.430	0.973
Family history	1.731	0.530-5.657	0.364

**Figure 2** 2群間における再狭窄率

P群において有意に再狭窄率の高値を認めた (16.9% vs 3.1%,  $p=0.006$ ).

**Figure 3** HbA1c6.5%で分類した2群間の再狭窄率

HbA1c6.5%未満の群においてP群がN群より有意に再狭窄率が高値を認めた (13.9 vs 3.8%,  $p=0.048$ ). 一方, HbA1c6.5%以上の群においてP群がN群より再狭窄率が高い傾向を認めた (23.7 vs 0%,  $p=0.062$ ).

する群が高値を示した。

これらの結果からインスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rは簡便かつ有用な再狭窄の指標であるといえた。さらに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. スtent再狭窄とHOMA-R

今回我々の結果ではインスリン抵抗性がある群はlate lumen lossが多く再狭窄率も高率であった。また、糖尿病の診断基準であるHbA1c 6.5%未満である非糖尿病群でもインスリン抵抗性がある群では再狭窄率が有意に高率であったが、HbA1c 6.5%以上の群ではインスリン抵抗性がある群で再狭窄率が高い傾向を示した。これらの結果から、インスリン抵抗性が再狭窄に影響を及ぼしていることは明らかである。糖尿病では従来の基準である血糖値、HbA1cのみで糖尿病治療を管理するのではな

く、耐糖能障害を認める際は、より早期からインスリン抵抗性を改善させることが必要と考えられた。そのための指標としてHOMA-Rは非常に有用な指標であると考えられた。

PCIでは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。血管壁の傷害は血管内皮層の再建によって治癒するがその機能が十分に回復しないと動脈塞栓、血管収縮異常、血管拡張機能の異常などのリスクが増大する。血管壁深部の傷害は細胞増殖によって治癒するが、再狭窄の発生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。

糖尿病ではこの再狭窄率が特に高いことが知られている。ARTS試験では冠動脈バイパス術とPCIにおける比較試験であったがそのサブ解析では非糖尿病群に比べて糖尿病群において有意に再血行再建率が高率であった<sup>7)</sup>。この原因の一つとして高インスリン血症があげら

れている。Cecliaら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が亢進しこれが内皮増殖を惹起した<sup>8)</sup>。Bruemmerらはインスリン抵抗性が存在すると代償性に高インスリン状態をつくりC-ペプチドが産生され、これが血管平滑筋細胞を増殖させると報告している<sup>9)</sup>。

近年、DESが臨床応用され使用されるようになり再狭窄の頻度は明らかに減少した。現在わが国で臨床応用されているDESとしてはシロリムス溶出性ステント (Sirolimus-eluting stent : SES) とパクリタキセル溶出性ステント (Paclitaxel-eluting stent : PES) がある。これらは糖尿病症例においても良好な結果を示しており<sup>10~12)</sup> 有効な治療戦略となってきた。

しかしDESを使用しても更なる再狭窄や遅発性血栓閉塞、抗血小板薬の長期投与などの課題もある。DESが広く臨床応用された現在においても再狭窄の課題は完全に克服されたわけではなく、今後の検討が必要である。

## 2. 糖尿病とHOMA-R

糖尿病患者においてHOMA-Rを算出し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た研究では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<sup>6)</sup>。しかしこの研究ではCAGにより虚血性心疾患を診断したのではない。また、PCIによる検討もない。また、我々のように再狭窄率を検討した報告も他にない。

糖尿病が虚血性心疾患の独立した危険因子であることは周知である<sup>13~18)</sup>。また再狭窄においても以前より独立した危険因子として知られている<sup>19)</sup>。本研究では単変量解析にてインスリン抵抗性が唯一の予測因子であった。今回はインスリン治療例や空腹時血糖が200 mg/dl以上の症例は除外しており、この点が本研究で糖尿病が予測因子となりえなかった原因と思われる。

本研究においてP群の中に非糖尿病が高率に存在した。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る。しかしこれは臨床的に明らかな糖尿病を認めない患者においてもしばしば認められ肥満例や高血圧症例にも認められることがありメタボリックシンドロームとして注目されている。このように動脈硬化危険因子の背景にあるインスリン抵抗性を評価すれば、糖尿病が発現する以前に虚血性心疾患および再狭窄を予測することが可能であろう。

本研究ではインスリン抵抗性をHOMA-Rで評価した。HOMA-Rは空腹時の血糖値と血漿インスリン値を測定することにより直ちに算定でき簡便であり、一般的

に知られているGlucose clamp法、SSPG法、Minimal model法などの代替指標として有用であった。

## 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。しかし再狭窄の問題は改善してきたとはいえ低率ではあるが存在している。また、糖尿病を有する場合新生内膜過剰増殖を認めることがあり非糖尿病群より再狭窄率は高く、より早期からの糖尿病のコントロールが必要である。その治療戦略の一つとしてインスリン抵抗性の改善は再狭窄率を減らす一助となりうる。近年チアゾリジン系薬剤が臨床応用され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ている<sup>20)</sup>。今後糖尿病症例のみでなくインスリン抵抗性を指標とした、より早期からの介入が再狭窄率の改善につながるものと思われる。

## 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今後にわたる評価も大切であると考えられる。2) 再狭窄の機序として他の冠動脈危険因子の関与も否定できず高脂血症、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-Rはインスリン使用症例及び空腹時血糖値が200 mg/dl以上の症例では使用できないためこれらの症例における検討ができなかった。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-Rを用いてPCI後の再狭窄を評価した。HOMA-Rが高値の群にて有意に再狭窄率が高率であった。2) late lumen loss及び% stenosisに関しても同様であった。HOMA-Rは再狭窄を予測する上で簡便かつ有用な指標である。3) 虚血性心疾患のステント治療後ではインスリン抵抗性を改善させることが再狭窄の減少につながると考えた。

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酒井良彦准教授、谷口勲助教はじめ獨協医科大学越谷病院循環器内科教職員各位に深謝致します。

## 文 献

- 1) Gu K, Cowie CC, Harris MI : Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* **281** : 1291-1297, 1999.
- 2) UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998.
- 3) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560-2572, 2008.
- 4) Abraira C, Duckworth W, McCarren M, et al : Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2 : Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* **17** : 314-322, 2003.
- 5) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2545-2559, 2008.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Ceclia C, Low Wang, Marc L, et al : Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* **53** : 2735-2740, 2004.
- 9) Bruemer D : C-peptide in insulin resistance and vascular complications : Teaching an old dog new tricks. *Circ Res* **99** : 1149-1151, 2006.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* **339** : 229-234, 1998.
- 14) Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al : Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary disease and high-risk features. *Circulation.* **109** : 2290-2295, 2004.
- 15) Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagitsuingh AV, et al : Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart.* **94** : 290-295, 2008.
- 16) Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, et al : Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years : analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med.* **69** : 498-506, 1980.
- 17) Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D : Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999 : the Framingham heart study. *Circulation* **110** : 522-527 : 2004
- 18) 清原裕 : 久山町研究からみた虚血性心疾患の要因と対策 診療と新薬 **45** : 117-127, 2008.
- 19) 西山信一郎 : 虚血性心疾患におけるインスリン抵抗性の意義と臨床評価. *Ischemic Heart Disease Frontier* **2** : 23-28, 2001.
- 20) 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.

## Evaluation of Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-R) Index as a Predictor of Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention

Takaaki Komatsu

*Department of Cardiology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Saitama, Japan*

**INTRODUCTION & HYPOTHESIS** : Percutaneous coronary intervention (PCI) has been widely adopted as an effective treatment strategy for patients with ischemic heart disease ; however, the rate of restenosis is high. Diabetes mellitus has been reported as an independent factor of restenosis. The aim of this study is to clarify the factors associated with coronary restenosis after PCI and evaluate the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R) index as a predictor of restenosis. We reserched the clinical records of 189 patients who had been subjected to elective PCI between August 2004 and December 2007. We distributed these patients by the value of HOMA-R into a Group P (n=124 ; HOMA-R  $\geq$ 2.5, positive) and a Group N (n=65 ; HOMA-R <2.5, negative). Then, we measured the minimal lumen diameter (MLD) and late lumen loss by quantitative coronary angiography (QCA).

**RESULTS** : The rate of restenosis was significantly higher in group P (16.9 %) than in group N (3.1 %,  $p < 0.05$ ). In non-diabetic patients whose hemoglobin A1c was

less than 6.5 %, patients with a positive HOMA-R index was significantly greater than negative (13.9 vs 3.8 %,  $p < 0.05$ ). In group P the MLD was significantly smaller ( $2.21 \pm 0.91$  vs  $2.59 \pm 0.57$  mm,  $p < 0.05$ ), and the late lumen loss and % stenosis were significantly larger ( $0.82 \pm 0.86$  vs  $0.42 \pm 0.47$  mm, and  $24.5 \pm 26.9$  % vs  $12.0 \pm 9.1$  %, respectively,  $p < 0.05$ ). The logistic analysis showed that the only independent predictor of restenosis was insulin resistance (OR 6.42 ; 95 % CI 1.46-28.33,  $p < 0.014$ ).

**CONCLUSION** : We suggest that the HOMA-R index is easy to calculate and a useful predictor of restenosis ; furthermore, improvement of insulin resistance may contribute to prevent coronary restenosis after PCI.

**Key words** : insulin resistance, Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-R), Percutaneous coronary intervention (PCI), Restenosis